Berlijn 1976

H. Brachwitz

# Z U R   C H E M I E   D E R
# H Y D R O X I M S Ä U R E - D E R I V A T E

## N E U E R E   E R G E B N I S S E   Ü B E R
## S Y N T H E S E N   U N D   R E A K T I O N E N
## V O N   H Y D R O X I M S Ä U R E H A L O G E N I D E N
## U N D   A M I D O X I M E N

### D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor scientiae naturalium (Dr. sc. nat.)

vorgelegt dem

Senat des Wissenschaftlichen Rates

der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Dr. rer. nat. Hans B r a c h w i t z

geb. am 9. 7. 1933 in Zerbst

Rektor: Prof. Dr. phil. habil. Karl-Heinz Wirzberger

Gutachter: 1. Prof. Dr. H. Henning, Berlin

2. Prof. Dr. G. Westphal, Berlin

3. Prof. Dr. E. Schmitz, Berlin

Berlin, den S 126 3. 2. 1976

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548901_0002

A5

# ZUR CHEMIE DER HYDROXIMSÄURE-DERIVATE

## NEUERE ERGEBNISSE ÜBER SYNTHESEN UND REAKTIONEN VON HYDROXIMSÄUREHALOGENIDEN UND AMIDOXIMEN

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor scientiae naturalium (Dr. sc. nat.)

vorgelegt dem
Senat des Wissenschaftlichen Rates
der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Dr. rer. nat. Hans Brachwitz
geb. am 9. 7. 1933 in Zerbst

Rektor: Prof. Dr. phil. habil. Karl-Heinz Wirzberger

Gutachter: 1. Prof. Dr. H. Heuming, Berlin
2. Prof. Dr. G. Westphal, Berlin
3. Prof. Dr. E. Schmitz, Berlin

Berlin, den 3.2.1976

ZUR CHEMIE DER

HYDROXIMSÄUREN-DERIVATE

---

ZUR ERLANGUNG DES

AKADEMISCHEN GRADES

EINER

DOKTORIN

DER

NATURWISSENSCHAFTLICHEN

FAKULTÄT

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor scientiae naturalium (Dr. sc. nat.)

vorgelegt dem

Senat der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Dr. rer. nat. Hans Brasch

geb. am 9. 7. 1933 in Berlin

Rektor: Prof. Dr. phil. habil. Karl-Heinz Wiesberger

Gutachter: 1.

2.

3.

Berlin, den

# I N H A L T S Ü B E R S I C H T


Seite

A EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG 1

B NOMENKLATUR 8

C PHYSIKO-CHEMISCHE EIGENSCHAFTEN DER HYDROXIMSÄURE-DERIVATE 9

1. Hydroximsäurehalogenide 9

2. Amidoxime 19

D SYNTHESE VON HYDROXIMSÄURE-DERIVATEN 24

1. Hydroximsäurehalogenide 24

1.1 Allgemeine Methoden 24

1.1.1 Halogenierung von Aldoximen 24

1.1.2 Umwandlung von Nitro- und Nitroso-Verbindungen 29

1.1.3 Umwandlung von Alkenen und Halogenalkenen 30

1.1.4 Umsetzung von Polyhalogenalkanen mit Hydroxylamin 31

1.1.5 Umwandlung von Hydroximsäure-Derivaten 31

1.1.6 Bildung aus Aminen und Diazo-Verbindungen 33

1.1.7 Addition von Halogenwasserstoffsäure an Nitriloxide 35

1.2 Synthese von α-Keto-hydroximsäurehalogeniden 36

1.2.1 C-Acyl-formhydroximsäurechloride 36

1.2.2 C-Benzoyl-formhydroximsäurebromide 47

2. Synthese von Amidoximen 49

2.1 Acyclische Amidoxime 49

2.1.1 Aufbau der Amidoximgruppierung mit Hilfe von Hydroxylamin 49

2.1.1.1 Reaktion von Nitrilen mit Hydroxylamin 49

2.1.1.2 Reaktion von Carbodiimiden mit Hydroxylamin 56
2.1.1.3 Reaktion von Thioamiden mit Hydroxylamin 56
2.1.1.4 Reaktion von Amidchloriden mit Hydroxylamin 57
2.1.1.5 Reaktion von Amidinen mit Hydroxylamin 58
2.1.1.6 Reaktion von Imidoestern mit Hydroxylamin 60
2.1.2 Aufbau der Amidoximgruppierung mit Hilfe von salpetriger Säure 61
2.1.3 Amidoxime aus Hydroximino-Verbindungen 63
2.1.3.1 Synthese aus Hydroximsäurechloriden und Hydroximsäureestern 64
2.1.3.2 Reduktion von Nitrolsäuren und Hydroxylamidoximen 65
2.1.3.3 Hofmann-Abbau von α-Hydroximino-carbonsäureamiden 65
2.1.3.4 Spaltung cyclischer Hydroximino-Verbindungen 66
2.1.4 Amidoxime aus Verbindungen mit C-N-O-Gruppierung (außer Hydroximino-Derivaten) 67
2.1.4.1 Reaktion von Nitriloxiden mit Ammoniak oder Aminen 67
2.1.4.2 Synthese aus Furoxanen 71
2.1.4.3 Reduktion von 1.2.4-Oxadiazolen 72
2.1.4.4 Hydrolyse von O, N, B - und S, O, N - Heterocyclen 73
2.2 Synthese cyclischer Amidoxime 75
2.2.1 Cyclisierung von Hydroximino-Verbindungen 76
2.2.1.1 Intramolekulare Cyclisierung von Amidoximen 76
2.2.1.2 Intermolekulare Cyclisierung von Amidoximen und Hydroximsäurechloriden 84
2.2.2 Reaktion von vicinalen Diaminen, o-Aminophenolen und o-Amino-thiophenolen 87

2.2.3 Einführung der Hydroximinogruppe in N-Heterocyclen [illegible]

2.2.3.1 Umsetzung von halogensubstituierten Heterocyclen mit Hydroxylamin [illegible]

2.2.3.2 [illegible] Sulfonyl- und Alkylmercapto-Verbindungen mit Hydroxylamin [illegible]

2.2.3.3 Umsetzung cyclischer Amidine mit Hydroxylamin [illegible]

2.2.3.4 Umsetzung von Alkoxy-Heterocyclen mit Hydroxylamin [illegible]

2.2.3.5 Nitrosierung von N-Heterocyclen [illegible]

2.2.4 Umlagerung von aminosubstituierten heterocyclischen N-Oxiden 96

3 SYNTHESEN VON HYDROXIMSÄURE-DERIVATEN 97

1. Umsetzungen von Hydroximsäurehalogeniden zu acyclischen Verbindungen [illegible]

1.1 Allgemeines [illegible]

1.2 Reaktionen unter Erhalt des Halogenatoms [illegible]

1.2.1 Acylierung von Hydroximsäurechloriden [illegible]

1.2.2 Spezielle Reaktionen der O-Acyl-formhydroxim- [illegible]

1.3 Substitution des Halogenatoms unter Erhalt der Hydroximinogruppe [illegible]

1.3.1 Hydrolyse [illegible]

1.3.2 Reaktion mit Alkoholaten und Phenolaten [illegible]

1.3.3 Reaktion mit Mercaptiden, Thiophenolaten, Sulfiden [illegible]

1.3.4 Reaktion mit Salzen von Carbonsäuren und [illegible] 111

1.3.5 [illegible] mit Salzen anorganischer Säuren 113
1.3.6 Reaktion mit Grignard-Verbindungen 117
1.3.7 [illegible] mit Ammoniak, Aminen und Anilin 119
1.4 [illegible] unter Eliminierung von Halogenwasserstoff 123
1.4.1 Bildung von Nitriloxiden 123
1.4.2 Pyrolyse von Hydroximsäurechloriden 126
1.5 Sonstige Reaktionen 131
2. Reduktion von Hydroximsäure-Derivaten 132
2.1 Reduktion von Hydroximsäurechloriden 132
2.1.1 Allgemeines 132
2.1.2 Reduktion von C-Benzoyl-formhydroximsäurechloriden 133
2.1.2.1 Synthese von DL-1-(3'-Hydroxy-phenyl)-2-[illegible]-diol-(1) 138
2.2 Reduktion von Amidoximen 148
3. Synthesen von Heterocyclen aus Hydroximsäurehalogeniden und Amidoximen 157
3.1 Allgemeines 157
3.2 Einteilung unter Berücksichtigung des Hydroximsäure-[illegible]-Gerüstes 159
3.2.1 Fünfgliedrige Heterocyclen 159
3.2.1.1 Pyrrole 159
3.2.1.2 Isoindole 160
3.2.1.3 Imidazole (Imidazo-pyrimidine, Benzimidazole) 161
3.2.1.4 Pyrazole 168
3.2.1.5 Triazole 169

3.2.1.6 Benzoxazole, Dennizoxazole

3.2.1.7 Benzthiazole

[illegible]

3.2.1.9 1,3,4-Thiodiazole

3.2.2 Sechsgliedrige Heterocyclen

[illegible]

3.2.2.2 Isochinoline

3.2.2.3 Pyrazine

3.2.2.4 Chinoxaline

3.2.2.4.1 [illegible]

[illegible] chinoxaline

3.2.2.4.3 [illegible] chinoxaline

3.2.2.5 Pyrimidine

3.2.2.6 Chinazoline

[illegible]

3.3 Ringbildung unter Beteiligung des Hydroxylsauerstoffatoms

3.3.1 Fünfgliedrige Heterocyclen

[illegible]

3.3.1.2 Isoxazoline

3.3.1.3 Isoxazole durch Sekundärreaktion aus Isoxazolinen

3.3.1.4 Isoxazole aus Hydroximsäurechloriden und Alkinen

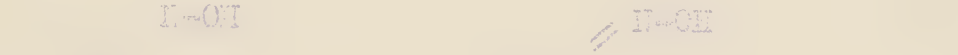
3.3.1.2 1.3.4-Dioxazole
3.3.1.3 1.2.4-Oxadiazole
3.3.1.3.1 [illegible]
chloriden
3.3.1.3.1.1 Reaktionen mit Verbindungen mit C-N-Doppelbindung
3.3.1.3.1.2 Reaktionen mit Verbindungen mit C-N-Dreifachbindung
3.3.1.3.2 1.2.4-Oxadiazole aus Amidoximen
3.3.1.3.2.1 Cyclisierung von O-Acyl-amidoximen
3.3.1.3.2.2 Cyclisierung von N-Acyl-amidoximen
3.3.1.3.2.3 Kondensation von Amidoximen mit Aldehyden
3.3.1.3.2.4 Kondensation von Amidoximen mit Cyanidichloriden
3.3.1.3.3 Reaktionen von 1.2.4-Oxadiazolen unter Ringaufspaltung
3.3.1.3.3.1 Thermolyse, Photolyse
3.3.1.3.3.2 Reduktion
3.3.1.3.3.3 Umwandlung von 1.2.4-Oxadiazolen in Amino-Heterocyclen
3.3.1.3.4 [illegible]
3.3.1.3.4.1 [illegible]
3.3.1.3.4.2 [illegible]
3.3.1.3.4.3 3-Cyan-1.2.4-oxadiazole
3.3.1.3.4.4 1.2.4-Oxadiazol-3-carbonsäureester
3.3.1.3.4.5 1.2.4-Oxadiazol-3-carbonsäuren
3.3.1.4 1.2.5-Oxadiazole
3.3.1.5 1.2.3.5-Oxatriazole

3.3.1.6 [illegible] [illegible]
3.3.1.7 [illegible] [illegible]
3.3.1.8 [illegible] [illegible]
3.3.1.9 1.3.5.2-Oxadiazaborole [illegible]
3.3.1.10 [illegible] [illegible]
3.3.1.11 [illegible] [illegible]
3.3.1.12 [illegible] [illegible]
3.3.2 [illegible] [illegible]
3.3.2.1 [illegible] [illegible]
3.3.2.2 1.2.4.5-Oxatriazine [illegible]
3.3.2.3 [illegible] [illegible]
[illegible] [illegible]
[illegible] [illegible]
[illegible]

Die Bezifferung der aufgeführten Verbindungen erfolgt aus Gründen einer besseren Übersicht nicht durchgehend, sondern wird in den Hauptkapiteln jeweils neu begonnen.

Die N-Acylderivate des Hydroxylamins können in zwei tautomeren Formen vorliegen, die als Hydroxamsäuren 1 bzw. als Hydroximsäuren 2 bezeichnet werden.

Ersetzt man formal die am Kohlenstoffatom befindliche OH-Gruppe der Oximform 2 durch Halogen oder durch die Aminogruppe, gelangt man zu den Hydroximsäurehalogeniden 3 bzw. den Amidoximen 4 , die zur Hydroximsäure 2 demnach in gleicher Beziehung stehen wie Carbonsäurehalogenide und -amide zu den Carbonsäuren.



Das Reaktionsverhalten der Hydroximsäurehalogenide und Amidoxime wird sowohl durch das Vorliegen der Hydroximinogruppierung, die zu den typischen Reaktionen der Oxime befähigt, als auch durch die strukturelle Verwandschaft zu den Säurehalogen-

iden bzw. -amiden geprägt; darüberhinaus zeigen die Hydroximsäure-Derivate spezielle Reaktionen, die auf die Kombination der vorhandenen Strukturelemente - Hydroximinogruppe und Halogen einerseits, Amidgruppierung andererseits - zurückzuführen sind.

So ist zum Beispiel für Hydroximsäurehalogenide die leichte Abspaltbarkeit von Halogenwasserstoff unter Bildung der außerordentlich reaktionsfähigen Nitriloxide charakteristisch, und das Vorhandensein der Hydroximino- und Aminogruppe am gleichen Kohlenstoffatom ermöglicht die vielseitige Verwendbarkeit der Amidoxime zur Synthese von speziell strukturierten N-, bzw. N,O-Verbindungen. Trotz ihrer vielfältigen Reaktionsmöglichkeiten traten die Hydroximsäure-Derivate, deren erste Vertreter bereits seit etwa 100 Jahren bekannt sind - als erstes Amidoxim wurde 1873 von LOSSEN und SCHIFFERDECKER /435/ das Formamidoxim erhalten, 1894 wurden das Formhydroximsäurechlorid /489/ sowie das Benzhydroximsäurechlorid /730/ erstmalig beschrieben - als Ausgangsverbindungen für Synthesen über lange Zeit nur vereinzelt in Erscheinung. Das trifft besonders für die Synthesen heterocyclischer Verbindungen zu. So wird noch in der Übersicht von YALE /757/ 1943 nur die Umsetzung der Hydroximsäurechloride zu [illegible]

In der Monographie von ELOY und LENAERS /202/ über Amidoxime ist noch 1961 außer der Bildung einiger cyclischer [illegible]

---

1) [illegible] ist inzwischen widerlegt worden (vgl. S.113).

diazinen aus Amidoximen beschrieben.

In den letzten Jahren hat die Chemie der Hydroximsäurehalogenide und Amidoxime eine rasche Entwicklung erfahren, nicht zuletzt auf Grund der Entdeckung zahlreicher interessanter Verwendungsmöglichkeiten von Verbindungen dieses Typs, z.B. auf pharmakologischem /28,321,406,506,603,724/ und auch technischem Gebiet /2,27,44,231/; besondere Bedeutung erlangten die Hydroximsäurehalogenide und Amidoxime jedoch als Ausgangsverbindungen einer Vielzahl acyclischer und heterocyclischer Verbindungen.

Wenig untersucht und für präparative Zwecke kaum verwendet wurden bisher die α-Keto-hydroximsäure-Derivate vom Typ 5, die α-Acyl-formhydroximsäurehalogenide (X = Halogen) und -amide (X = $NH_2$) sowie sich davon ableitende Verbindungen, die in präparativer Hinsicht für die vorliegende Arbeit wesentlich sind.

$$R-CO-C(=NOH)-X \qquad X = \text{Halogen}, NH_2$$

Der Anlaß zu eigenen Untersuchungen auf dem Gebiete der Hydroximsäure-Derivate war eng verknüpft mit den Erfordernissen der Praxis der pharmazeutischen Forschung und ergab sich aus der Notwendigkeit zur Syntheseoptimierung von Verbindungen des 1-Phenyl-2-amino-ethanol-(1)-Typs, insbeson-

dere des DL-1-(3-Hydroxy-phenyl)-2-amino-äthanol-(1)-hydrochlorids 8, welches als Sympathicomimeticum mit noradrenalinartiger Wirkung in der medizinischen Praxis große Bedeutung besitzt /213,367,399/ und darüber hinaus Gegenstand zahlreicher biochemischer und pharmakologischer Arbeiten ist /114,213,367,386,399,505/.

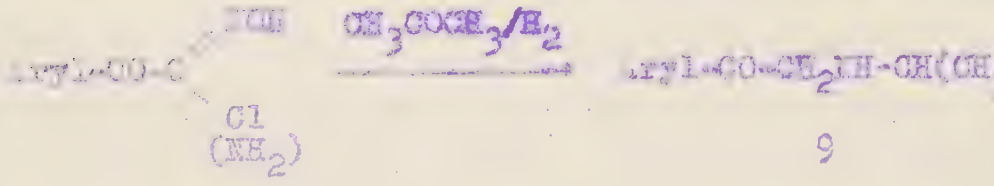
In diesem Zusammenhang war zu untersuchen, ob das DL-1-(3-Hydroxy-phenyl)-2-amino-äthanol-(1)-hydrochlorid 8, welches bis dahin in einer arbeitsaufwendigen, zahlreiche Stufen umfassenden Synthese aus Acetophenon dargestellt wurde /13,118,612/, einfacher und billiger durch Reduktion eines C-(3-Hydroxy-benzoyl)-formhydroximsäure-chlorid-Derivates 6, gegebenenfalls nach Isolierung des Aminoketons 7, erhalten und somit die bisherige Synthese dieser Verbindung verkürzt werden kann.

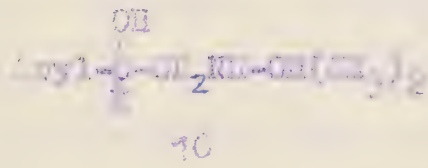
6 7 8

Wesentliche Voraussetzung dafür war die Ausarbeitung einer einfachen, auch für das Arbeiten in größerem Maßstab anwendbaren Darstellungsmethode für das bis dahin nicht bekannte C-(3-Hydroxy-benzoyl)- bzw. C-(3-Acyloxy-benzoyl)-formhydroximsäurechlorid 6 (R = H, Acyl).

Im Rahmen dieser Untersuchungen war außerdem zu klären, ob

nach durch die Literatur der reduktiven Alkylierung /43,156, 243,463,665,774/, nach der primäre Amine oder leicht in diese umwandelbare Verbindungen in Gegenwart von Ketonen zu substituierten Aminen hydriert werden können, auch auf O-Benzoyl-Isonitrosopropiophenon-Derivate anwendbar ist. Nach diesem Verfahren sollten sich durch Hydrierung von O-Benzoyl-isonitrosopropiophenonhydrochlorid oder -sulfat bei Anwesenheit von Aceton 4'-Isopropylamino-acetophenone 9 oder 4'-Phenyl-2-isopropyl-amino-äthanole-(1) 10 erhalten lassen.





Weitere Untersuchungen befaßten sich mit der Frage, inwieweit O-Benzoyl-Isonitrosopropiophenon-Derivate und die aus diesen gewinnbaren Salze darstellbaren α-Amino-acetophenone, welche auch als Zwischenverbindungen bei der Synthese von Phenylaminoäthanolen auftreten, als Ausgangsbasis für die Gewinnung weiterer pharmakologisch und präparativ interessanter Substanzen verwendet werden können. Der Grundgedanke war hierbei die möglichst optimale Anwendung von leicht zugänglichen Synthesebausteinen zur Erschließung weiterer Verbindungsklassen. Das Hauptinteresse sollte da-

Bei der Synthese der bisher nur wenig untersuchten 3-Acyl-1,2,4-oxadiazole und der 1,2,4-Oxadiazol-3-carbonsäure-Derivate ließen, die als Schlüsselverbindungen sowohl für weitere Oxadiazole sowie auch für eine Reihe anderer heterocyclischer Verbindungsklassen von Interesse sind. So lassen sich ausgehend von 3-Acyl-1,2,4-oxadiazolen, von 1,2,4-Oxadiazol-carbonsäure-Derivaten bzw. dem aus diesen zugänglichem 3-Amino-1,2,4-oxadiazolen leicht 3-Amino-1,2,5-oxadiazole /174,178,541,550,555/, von denen blutdrucksenkende, antikonvulsive und muskelrelaxierende Eigenschaften bekannt sind /443-445/, sowie 4-Amino-2H-1,2,3-triazole /269,525, 603,604/, 3-Amino-1,2,4-triazole /607,608/ und 2-Amino-oxdiazole /609/, welche für das Arzneimittelsynthese von Interesse sind, erhalten. Einer weiteren Anwendung dieser Methode über den Laboratoriumsmaßstab hinaus stand bisher allerdings das relativ einfachere und billigere Darstellungsverfahren für 3-Acyl-1,2,4-oxadiazole /170,173,204,269,541/ und 1,2,4-Oxadiazol-carbonsäure-Derivate /317,540,545,607/ aus leicht zugänglichen Ausgangsstoffen entgegen.

Im Rahmen der Arbeiten über die Darstellung von Heterocyclen aus Hydrazin-Derivaten sollte außerdem die Möglichkeit zur Synthese von Tetrazolinen, insbesondere 2-Hydrazino-1,2-dihydro-chinazolinen, Verbunden der 2-Amino-chinazoline, von denen sich ebenfalls zahlreiche Verbindungen mit biologischer Aktivität ableiten, näher untersucht werden.

Über die Vielzahl der in den letzten Jahren erschienenen Veröffentlichungen auf dem Gebiet der Hydroximsäurehalogenide und Amidoxime existieren bisher keine neueren zusammenfassenden Arbeiten[1]. Um die inzwischen aufgetretenen Informationslücken wenigstens teilweise zu schließen, ist es schließlich das Ziel dieser Arbeit, über die eigenen präparativen Ergebnisse hinaus auch die in der Literatur erschienenen Angaben über die präparative Verwendung von Hydroximsäurehalogeniden und Amidoximen zu Synthesen von heterocyclischen Verbindungen möglichst vollständig zusammenzustellen und kritisch auszuwerten. Darüber hinaus soll auch über physiko-chemische Eigenschaften dieser Verbindungen, über die Methoden zu ihrer Darstellung, über die Reaktionen von Hydroximsäurehalogeniden zu acyclischen Ver-

d.h. über Gebiete, die in engen Zusammenhang mit den eigenen präparativen Arbeiten stehen und von denen zusammenfassende Übersichten bisher ebenfalls nicht vorliegen, berichtet

---

1) bei H.H. YALE /475/; H. HENECKA und P. KURTZ /320, S.691/; H. METZGER /457, S.206/; H. ULRICH /712/.
Über die Chemie der Amidoxime berichten F. LOH und R. LEHAERS /202/ in einer ausführlichen Arbeit, die die Literatur bis etwa 1961 umfaßt. Kurze Angaben über Amidoxime finden sich außerdem bei H. HENECKA und P. KURTZ /320, S. 647/; H. METZGER /457, S.209/.
In der vorliegenden Arbeit wird die Literatur bis November 1974 berücksichtigt.

# N O M E N K L A T U R

Die Nomenklatur der Hydroximsäurehalogenide ist nicht einheitlich. So werden sie in der Literatur auch als Hydroxamsäurehalogenide (hydroxamic acid halides, hydroxamic halides), Hydroxamoylhalogenide (hydroxamoyl halides), Hydroximoylhalogenide, in "Chemical Abstracts" als acyl-, aroylhalide oximes bezeichnet.
Um die enge Beziehung zur Hydroximsäure zum Ausdruck zu bringen, wird im Rahmen dieser Arbeit die Bezeichnung Hydroximsäurehalogenide (z.B. Acethydroximsäurechlorid, Benzhydroximsäurebromid) vorgezogen, wie sie auch im "Beilstein" verwendet wird.

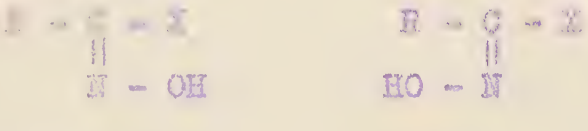
Die Amide der Hydroxam- bzw. Hydroximsäure werden gelegentlich als Hydroxam-amide bezeichnet, jedoch hat sich in der letzten Zeit die Bezeichnung Amidoxime (z.B. Acetamidoxim, Benzamidoxim) allgemein durchgesetzt. In der angelsächsischen Literatur, z.B. in "Chemical Abstracts", wird die Bezeichnung hydroxamamid verwendet.

# PHYSIKO-CHEMISCHE EIGENSCHAFTEN DER HYDROXIMSÄURE-DERIVATE

## 1. Hydroximsäurehalogenide

### Struktur und Stereochemie

Derivate der Hydroximsäure können wie die Oxime und weitere Verbindungen mit C-N-Doppelbindung in zwei stereoisomeren Formen A und B auftreten, in denen die Hydroxygruppe und der Substituent X syn- bzw. anti-Anordnung besitzen.



A (syn) B (anti)

Erstmalig bestätigt wurde die Existenz zweier stereoisomerer Hydroximsäure-Derivate bei Hydroximsäureestern (X = Alkoxy) /327/. Weitere Hydroximsäure-Derivate ließen sich hingegen nur in einer Form erhalten, für die eine Bestimmung der Konfiguration vermieden wurde /219,220,662/. Die Isolierung zweier stereoisomerer Hydroximsäurechloride wurde zwar bereits von MEYER vor fast 100 Jahren erwähnt /329,734/, diese Ergebnisse ließen sich jedoch später nicht bestätigen /219/: Bei Versuchen, durch Chlorierung der stereoisomeren Oxime zwei Hydroximsäurechloride mit unterschiedlicher Konfiguration zu erhalten, wurde jeweils nur eine Verbindung

mit unbekannter Konfiguration isoliert. Berücksichtigt man außer der Konfiguration die Konformation an der N–O-Bindung, so lassen sich für den Fall, daß eine planare Anordnung der Atome zutrifft, insgesamt 4 Hydroxamsäure-Derivate unterscheiden, die als $Z_{ap}$, $Z_{sp}$, $E_{ap}$ und $E_{sp}$ (ap = antiperiplanar, sp = synperiplanar) /51,219/ [1] bzw. als syn/trans, syn/cis, anti/trans und anti/cis /44/ bezeichnet werden.

| | | | |
|---|---|---|---|
| [illegible] | $Z_{sp}$ | $E_{ap}$ | [illegible] |
| [illegible] | syn/cis | anti/trans | [illegible] |

[illegible]

---

[1] [illegible] der Vergangenheit zur Beschreibung der [illegible] neuerdings die Begriffe Z und E benutzt (Z = zu- [illegible], d.h. [illegible] die eine höhere Priorität im [illegible] und Mitarb. /135/ besitzen, [illegible]

syn- und anti-Benzaldoximen und weiteren Modellmolekülen die Z-Konfiguration (syn-Form) annehmen, ohne zwischen den Konformationsisomeren $Z_{ap}$ und $Z_{sp}$ zu unterscheiden. IR.-Untersuchungen /297/ an O-Acyl-formhydroximsäurechloriden wiesen ebenfalls auf das Vorliegen der Z-Form hin. Nach der Konformationsanalyse auf Grund von Dipolmessungen soll hier die anti-periplanare (trans) Form vorliegen /533/. Derartige Zuordnungen gehen allerdings von der Voraussetzung aus, daß bei der Synthese des Hydroximsäurechlorids eine einheitliche Verbindung erhalten wird. Nach neueren Ergebnissen ist das jedoch keineswegs immer der Fall. So ließen sich aus dem durch Chlorierung von Aldoximen entstandenen Reaktionsgemisch analysenreine Fraktionen an Hydroximsäurechloriden isolieren, die bei der Behandlung mit Basen unterschiedliche Ausbeuten an Nitriloxiden ergaben, ein Befund, der darauf hinweist, daß ein Gemisch von Stereoisomeren vorlag und daß nur ein Isomeres zur Bildung von Nitriloxid befähigt ist /281[1)]/. Eine Bestätigung für die Bildung von Hydroximsäurechlorid-Isomerengemischen konnte kürzlich für

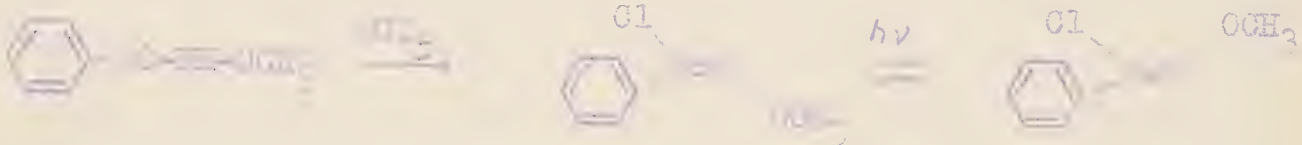
[illegible]

gen keine Anzeichen für die Bildung von Isomeren bemerkt wurden /361,696/, gelang JOHNSON und Litarb. /360/ die Isolierung und Identifizierung von E- und Z-Isomeren nach gaschromatographischer Trennung des erhaltenen Reaktionsgemisches. Der Anteil des E-Isomeren betrug 71 %. Bei der Be-

---

1) [illegible]

strahlung der Verbindung mit UV-Licht in Hexan (6 Std.) bildete sich ein Fotogleichgewicht von 2a und 2b (62 : 38)




1 2a E-Form 2b Z-Form

Die stereochemische Zuordnung erfolgte auf der Basis der Dipolmomente. Die Konformationsanalyse ergab für beide Formen trans-Konformation.

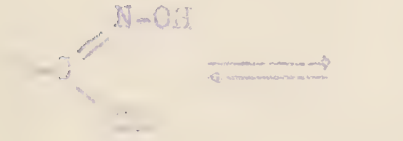
Auf Grund neuerer chromatographischer Befunde sind die durch Hydroximierung von α-Chlor-acetophenonen erhaltenen O-Benzoyl-hydroximsäurechloride ebenfalls Stereoisomerengemische /66/.

Auch die Stereochemie von Chlor-dioximen, von denen die amphi- und die anti-Form A und B bekannt sind sowie des anti-Dichlor-glyoxims war in jüngster Zeit Gegenstand eingehender Untersuchungen /297,533,716/.

A B

Gleichgewicht zwischen Hydroximsäurechlorid und Nitriloxid

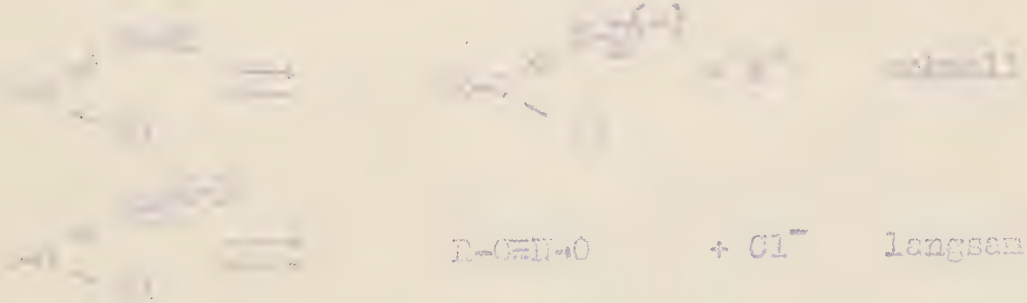
Während die Abspaltung von Halogenwasserstoff aus Hydroximsäurehalogeniden durch Basen, die zur Bildung von Nitriloxiden bzw. Folgeprodukten führt /742/, seit langem bekannt ist, konnte kürzlich durch UV-spektroskopische und polarographische Untersuchungen an Hydroximsäurechloriden gefunden werden, daß auch in verdünnter wäßrigen Lösungen ($10^{-3}$ bis $10^{-4}$ m) eine Abspaltung von HCl erfolgt und daß sich ein Gleichgewicht A zwischen Hydroximsäurechlorid einerseits und Nitriloxid und HCl andererseits ausbildet. Dieses ist zwar weitgehend nach



A

links verschoben, jedoch tritt oft selbst bei $p_h 2$ noch eine

der Austritt des $Cl^-$ unter Bildung des Nitriloxids ist
/ ,270,667,669/.



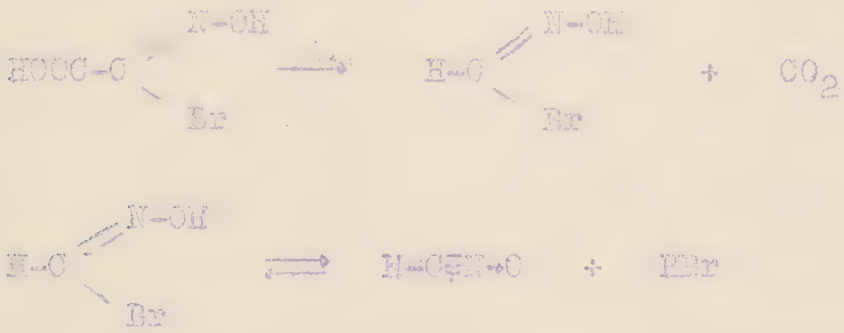
In Tabelle 1 sind einige Gleichgewichtskonstanten K der Übergangs von Hydroximsäurechloriden zu Nitrilchlorid/HCl zusammen-

[illegible]

geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes von der elektronenanziehenden Wirkung des Restes R.

So bewirkt die elektronegative CO-Gruppierung im C-Benzoyl-form-hydroximsäurechlorid (R = $C_6H_5CO$) eine Erschwerung des $Cl^-$-Austrittes (K = $23{,}5 \cdot 10^{-5}$). Die Verbindung ist demzufolge stabiler als beispielsweise das Benzhydroximsäurechlorid (R = $C_6H_5$), welches unter vergleichbaren Bedingungen in stärkerem Maße zu dem entsprechenden Nitrilchlorid (und HCl) zerfallen ist ($K = 90 \cdot 10^{-5}$).

Mit dieser Dehydrohalogenierung im Zusammenhang steht auch die bereits seit langem bekannte Tatsache, daß sich aus einer wäßrigen Lösung von Brom-hydroximino-essigsäure mit Äther Knallsäure ausschütteln läßt /84,320/, die mit der unter $CO_2$-Abspaltung zunächst gebildeten Formhydroximsäurebromid im Gleichgewicht steht.



Während die Hydroximsäurechloride bei Raumtemperatur im allgemeinen stabil sind, d.h. das Gleichgewicht sich nahezu vollständig auf der Seite der undissoziierten Verbindung befindet,

Tabelle 1 Gleichgewichtskonstanten K der Reaktion

$$R{-}C\begin{matrix}\nearrow N{-}OH \\ \searrow Cl\end{matrix} \;\underset{}{\overset{K}{\rightleftharpoons}}\; R{-}C{\equiv}N\rightarrow O \;+\; H^{+} \;+\; Cl^{-}$$

in Methanol/Wasser (20 bzw. 21°C)

| R | $K \cdot 10^5$ | Lit. | Temp.(°C) |
|---|---|---|---|
| $CH_3$ | 130 | 18 | 21 |
| $C_6H_5$ | 90 | 18 | 21 |
| $C_6H_5$-CO | 23,5 | 21 | 20 |
| $C_6H_5C$(=NOH) | 6,5 | 21 | 20 |
| $CH_3$(=NOH) | 2,75 | 21 | 20 |
| HC(=NOH) (anti) | 1,2 | 18 | 21 |
| $C_2H_5OCO$ | 0,095 | 21 | 20 |

tritt der Übergang in Nitriloxid und HCl bereits beim Erhitzen merklich in Erscheinung. Hierauf beruht (außer dem Abfangen des im Gleichgewicht befindlichen Halogenwasserstoffs durch Basen) eine weitere Methode zur in situ-Gewinnung von Nitriloxiden, die für die 1.3-dipolare Cycloaddition von Nitriloxiden an ungesättigte Verbindungen von Bedeutung ist. Hierbei wird das Hydroximsäurechlorid in Gegenwart eines geeigneten Dipolarophiles in einem inerten Lösungsmittel, z. B. Toluol, erhitzt, so daß HCl entweicht.

Infolge der sich unter diesen Reaktionsbedingungen ausbildenden geringen Stationärkonzentration an Nitriloxid wird die Dimerisation zu Furoxanen, eine sonst beim Arbeiten mit Nitriloxiden auftretende Nebenreaktion, weitgehend vermieden.

Sonstige physikalische Eigenschaften

Mit Ausnahme des Acethydroximsäurechlorids, das bei -2° schmilzt, sind Hydroximsäurechloride (farblose bis gelbliche) Festkörper, die häufig unter Zersetzung schmelzen. Bei Lagerung wurde in einigen Fällen Zersetzung unter HCl-Abspaltung und Bildung von 1.2.4-Oxadiazol-N-oxiden beobachtet/469, 470,634,743/.

Angaben über IR-Spektren von Hydroximsäurechloriden finden sich bei HAVEKH /487/, RAMAGLIA /51/, von Chlorglyoximen und Dichlorglyoximen bei UNGNADE /716/, BURAKEVICH /127/. Die IR-Spektren der im Rahmen dieser Arbeit von eigenen Arbeitskreis dargestellten C-Aroyl-formhydroximsäurechloride bei 3320 bis 3380 $cm^{-1}$ (OH-assoziiert), 1660 bis 1690 $cm^{-1}$ (C=O), bei 1580 bis 1605 $cm^{-1}$ (C=N) sowie im Bereich von 715 bis 745 $cm^{-1}$ (C-Cl) /96/(Tabelle 2).

Tabelle 2 IR-Absorptionsbanden von C-Benzoyl-form-hydroximsäurechloriden 3 a-g /96/ [a]

| Nr. | R | C-Cl (aliph.) | C=N | C=O | OH ($cm^{-1}$) |
|---|---|---|---|---|---|
| 3a | H | 745 | 1580 | 1660 | 3320 |
| b | p-Cl | 735 | 1580 | 1675 | 3380 |
| c | p-Br | 748 | 1580 | 1670 | 3300 |
| d | $p-NO_2$ | 726 | 1595 | 1690 | 3320 |
| e | $m-NO_2$ | 718 | 1600 | 1685 | 3320 |
| f | $m-CH_3O$ | 744 | 1580 | 1665 | 3330 |
| g | $p-CH_3$ | 745 | 1605 | 1660 | 3320 |

a) 3 b-f, gemessen in KBr; 3 a, g, gemessen in Nujol

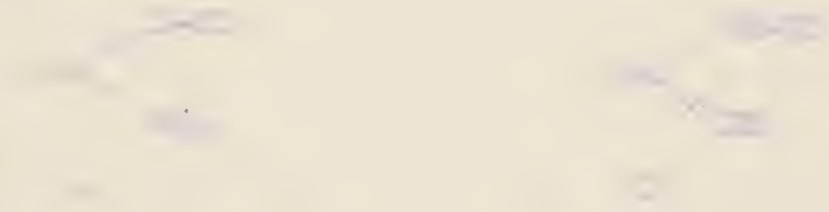
NMR-Spektren von Chlorglyoximen werden unter /127,297/ beschrieben, die $^1H$-Chemischen Verschiebungen der im Rahmen eigener präparativer Arbeiten hergestellten C-Benzoylform- [illegible] /77/ [illegible]

Tabelle 3 $^1$H-Chemische Verschiebungen (ppm) von C-Benzoyl-form-hydroximsäurechloriden bei 100 MHz /97/ a)

| Nr. | R | 2' | 3' | 4' | 5' | 6' | CH$_3$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3a | H | 7,68 | 7,23 | 7,23 | 7,23 | 7,68 | |
| b | p-Cl | 7,99 | 7,51 | - | 7,51 | 7,99 | |
| c | p-Br | 7,92 | 7,69 | - | 7,69 | 7,92 | |
| d | p-$NO_2$ | 8,39 | 8,[illegible] | - | [illegible] | 8,39 | |
| e | m-$NO_2$ | 8,80 | - | 8,47 | 7,80 | 8,25 | |
| f | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] |
| g | p-$CH_3$ | 7,56 | 7,08 | - | 7,08 | 7,56 | |

a) 3 a-f, gemessen in Aceton; 3 g gemessen in DMSO

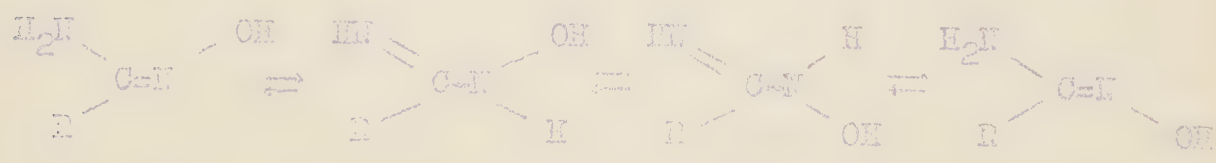
LOSSEN und SCHIFFERDECKER /435/ synthetisierten 1873 aus Hydroxylamin und Blausäure als erste Verbindung dieser Art das Formamidoxim, ohne allerdings dessen Struktur zu kennen. Etwa 10 Jahre später stellte TIEMANN /698,702/ aus Nitrilen und Hydroxylamin weitere Amidoxime her, wies das Vorliegen einer $NH_2$-Gruppe und einer Oximgruppe nach und erkannte die Möglichkeit der Existenz zweier tautomerer Formen A und B.



Das Problem der Struktur von Amidoximen ist seitdem von zahlreichen Arbeitsgruppen immer wieder bearbeitet worden, ohne daß über lange Zeit hin eine Entscheidung zwischen der Form A oder B bzw. der Existenz eines Gleichgewichtes zwischen diesen Formen getroffen werden konnte.
Die umfassende Studien von BRANDT /115/ zeigen, läßt sich auch aus dem chemischen Verhalten von Amidoximen /134,637/ und Amino-glyoximen /428,541,549/, z. B. aus Acylierungsreaktionen und der Umsetzung mit Isocyanat, keine eindeutigen Rückschlüsse ziehen. Nach neueren IR- /42,44,60,123,263, 266,326,396,398,449,467,486,504,563/ und NMR-Untersuchungen /80,326,486,709,718/ an zahlreichen Amidoximen, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll, liegt offenbar aus-

schließlich die Form A vor. Lediglich UNGNADE wies auf das bevorzugte Vorliegen der Form B hin /717/, korrigierte allerdings [illegible] oxime ließ sich eine zu A analoge Form nachweisen /60,99, 115,[illegible]/.

Entsprechend den Z, E (syn-anti)-Isomeren der Hydroximsäurechloride ist auch bei Amidoximen die Existenz zweier Stereoisomeren denkbar. Allerdings weisen die bisher durchgeführten Untersuchungen auf das bevorzugte Vorliegen nur eines Stereoisomeren hin /34,219,221a,504,662/, wobei die Bestimmung der Konfiguration schwierig ist, da ein Vergleich mit dem zweiten Stereoisomeren fehlt. Nach EXNER /219,221a/ können Amidoxime mit unsubstituierter bzw. monosubstituierter $NH_2$-Gruppe nicht in zwei stereoisomeren Formen auftreten, da eine Umwandlung des Z-Isomeren durch Prototropie über die Zwischenstufe des tautomeren B zum E-Isomeren zu leicht erfolgt. Es wäre jeweils lediglich die Frage nach der Lage des Gleichgewichtes unter den Messungsbedingungen sinnvoll.



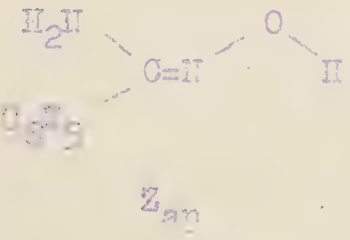

Z B E

Die Röntgenstrukturanalyse von Formamidoxim weist auf die Z-Konfiguration dieser Verbindung hin. Aus Dipolmessungen /34,219,221a/, auf Grund der NMR-Spektren /219,221a,662/

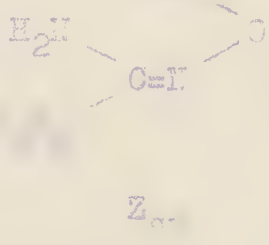
wird für verschiedene Benzaldoxime, Dialkyl-Benzamidoxime sowie O-Benzoyl-amidoxime ebenfalls Z-Konfiguration angenommen. Einen weiteren Hinweis dafür geben BARANIN und Mitarb. /34/ in der leichten Cyclisierbarkeit einiger O-Acyl-amidoxime zu 1,2,4-Oxadiazolen. Sollte dieses ein richtiges Kriterium sein, so muß bei zahlreichen O-Acyl-amidoximen, die sich nicht oder nur unter sehr drastischen Reaktionsbedingungen in 1,2,4-Oxadiazole überführen lassen /38,648/ auf die Existenz der E-Isomeren geschlossen werden, wobei eine Cyclisierung erst nach einer Umwandlung der E- in die Z-Form erfolgen kann. BARANIN und Mitarb. /486/ untersuchten unter diesem Gesichtspunkt das IR-Spektrum des Trichloracetamidoxims und des O-Äthoxycarbonyl-Derivates, welches unter den zur Cyclisierung üblichen Bedingungen keine Tendenz zum Ringschluß zeigte. Im IR-Spektrum des Trichloracetamidoxims in $CCl_4$ finden sich die für nichtassoziierte und assoziierte OH charakteristischen Banden, wobei die Konzentrationsabhängigkeit des Intensitätsverhältnisses dieser Banden eindeutig auf das Vorhandensein von i n t e r molekularen Assoziationen hinweist. Wie aus Untersuchungen an Modell ersichtlich war, können bei den E-Isomeren infolge sterischer Hinderung durch die $CCl_3$-C=N-Gruppierung keine intermolekularen, sondern lediglich i n t r a molekulare Wasserstoffbrücken auftreten. Die Existenz von intermolekularen Wasserstoffbrücken weist somit auf das Vorhandensein der E-Form hin. Für das entsprechende O-Äthoxy-carbonyl-Derivat gilt ebenfalls die E-Konfiguration, da unter den Bedingungen seiner Herstellung aus Trichloracet-

amidoxim und Chlorkohlensäureestern nicht eine Konfigurationsumkehr erfolgt.

Intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen sind auch für Benzamidoxime in festem Zustand und in Lösung nachgewiesen worden, ohne daß auf die Frage der Konfiguration eingegangen wurde /396,398/. Aus diesen Untersuchungen, die im Zusammenhang mit der Klärung der Koordination der Amidoximmoleküle in ihren Metallkomplexen durchgeführt wurden, geht hervor, daß die H-Brücken zwischen dem Wasserstoffaton und der OH-Gruppe des einen mit dem Sauerstoffaton eines weiteren Moleküls vorliegen (OH.....O) und daß das unbeteiligte freie Elektronenpaar der Aminogruppe die komplexbildenden Eigenschaften der Amidoxime bedingt.
Zur Klärung der Konformation von Amidoximen sind ebenfalls Untersuchungen durchgeführt worden. Auf Grund von Dipol- und NMR-Messungen an N-unsubstituierten Benzamidoximen wird auf das Vorliegen des antiperiplanaren Konformationsisomeren $Z_{ap}$ /34,219/ bzw. auf ein Gemisch der $Z_{ap}$- und $Z_{sp}$- (syn-periplanaren) Form, in dem das $Z_{ap}$-Konformere vorherrscht /219/, geschlossen.



$Z_{ap}$



$Z_{sp}$

N-substituierte Benzamidoxime liegen in einer fast planaren Form A ($_{ap}{}^{1)}Z_{ap}$), Benzamidoxime mit O-Substituenten als Gleichgewicht der Formen A und B ($_{sp}{}^{1)}Z_{ap}$) vor /221a/.

A

($_{ap}Z_{ap}$)

B

($_{sp}Z_{ap}$)

NMR-Messungen an N-azinylsubstituierten Formamidoximen sind von POMANC /538b/, der Lösungsmitteleinfluß auf die NMR-Spektren von Benzamidoximen sind von ALEXANDROU /10a/ beschrieben worden.

Weitere physiko-chemische Eigenschaften von Amidoximen finden sich in der Übersicht von ELOY /202/. Die im Rahmen eigener Untersuchungen gemessenen charakteristischen IR-Absorptionsbanden von O-Acyl-C-benzoyl-formamidoximen und von N,O-Diacyl-C-benzoyl-formamidoximen sind unter /98/ bzw. /99/ aufgeführt (vgl. auch S.265, 269).

---

1) Antiperiplanare bzw. synperiplanare Konformation der C-N-Bindung im Hinblick auf N-$R^2$ und C=N.

# S Y N T H E S E  V O N  H Y D R O X I M S Ä U R E - D E R I V A T E N

## 1. H y d r o x i m s ä u r e h a l o g e n i d e

Die folgende Übersicht umfaßt die bisher bekannten Synthesemethoden für Hydroximsäurehalogenide sowie die Darstellung einiger spezieller Verbindungen wie der C-Acyl-formhydroximsäurehalogenide, die im Rahmen eigener präparativer Arbeiten als Ausgangsverbindungen für die pharmakologisch interessanten DL-1-Phenyl-2-amino-äthanole-(1) (vgl. S.138) und für eine Reihe heterocyclischer Verbindungen, insbesondere 2-

.2.4-oxadiazole (S.259 ) verwendet werden.

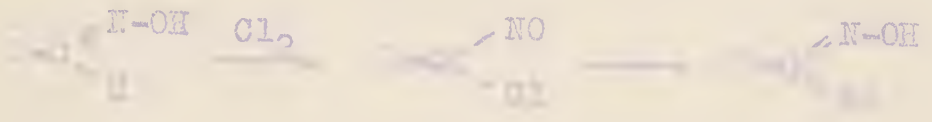
### 1.1 A l l g e m e i n e  M e t h o d e n

#### 1.1.1 Halogenierung von Aldoximen

Die Chlorierung von Aldoximen mit elementarem Chlor ist eine

, Essigsäure, Wasser oder wäßriger Salzsäure durchge- /95,527,734,753,769,770/. Als Zwischenprodukte

entstehen im allgemeinen die geminalen Chlor-nitroso-Verbindungen vom Typ 1, die sich durch vorübergehende intensive Blaugrünfärbung des Reaktionsgemisches zu erkennen geben und verschiedentlich bei aliphatischen Verbindungen (als Dimere) isoliert werden konnten /457[1], 498/.



1 2

Die bei -60°C in Äther aus aliphatischen Aldoximen und Chlor [illegible] von 1 Stunde in die Hydroximsäurechloride 2 über /140/. Aus aromatischen Aldoximen mit kernständigen elektronenziehenden Substituenten bilden sich offenbar direkt die Hydroximsäurechloride /457[1]/.

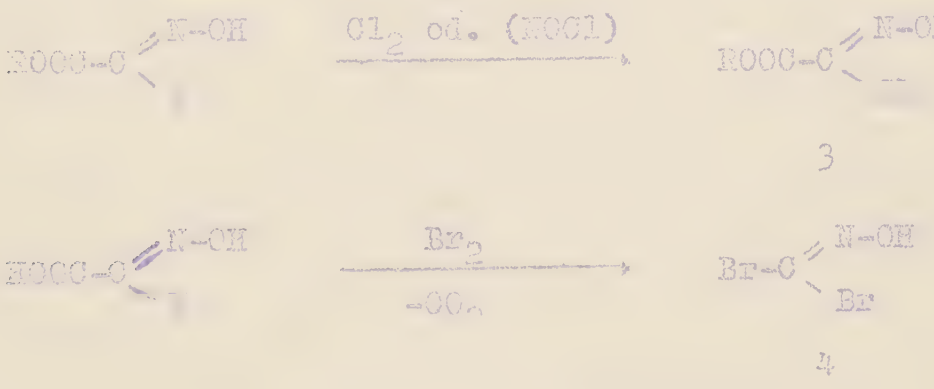
Die Annahme, daß sich durch Chlorierung der basischen Pyridinaldoxime keine Hydroximsäurechloride, sondern als deren Folgeprodukte die Hydrochloride der unter HCl-Abspaltung entstandenen Nitriloxide bilden /753/, konnte inzwischen widerlegt werden /144,559/.

Anstelle von Chlor wird vielfach auch Nitrosylchlorid angewandt /[illegible]/, das besonders dann von Vorteil ist, wenn freies Chlor zu unerwünschten Nebenreaktionen Anlaß gibt. So erhält man z.B. aus Thiophen-2-aldoxim und Chlor das 5-Chlor-thiophen-2-carbohydroxim-

---

[1] Lit. 457, S. 96-101, 206-208

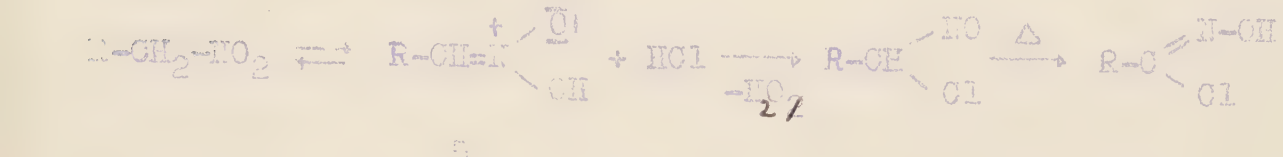
säurechlorid, während durch NOCl nur das im Kern unsubstituierte Hydroximsäurechlorid gebildet wird /337/. Desgleichen addieren ungesättigte Aldoxime ebenfalls zusätzlich Chlor an die Doppelbindung /753/. Aromatische Aldoxime lassen sich häufig ebenfalls nicht ohne Kernchlorierung zu Hydroximsäurechloriden umsetzen /63,273,753/. Die Bildung von Benzalchloriden als Nebenprodukte der Chlorierung von Benzaldoximen in Chloroform läßt sich durch Zusatz von Äthanol oder Triäthylamin vermeiden /140/. Die Methode der Halogenierung einer Aldoximgruppe mit NOCl oder elementarem Chlor ist auch auf die Darstellung des $\alpha$-Chlor-$\alpha$-hydroximino-essigesters 3 angewendet worden /303,505/. Bei der Umsetzung von Hydroximinoessigsäure mit Brom bildet sich die $\alpha$-Brom-$\alpha$-hydroximinoessigsäure, die unter Decarboxylierung in Brom-formhydroximsäurebromid 4 übergeht /549/.



Acyl-formhydroximsäurehalogenide lassen sich durch Halogenierung von $\alpha$-Hydroximino-ketonen erhalten (vgl. S. 36).

## 1.1.2 Umwandlung von Nitro- und Nitroso-Verbindungen

Nitroparaffine mit freier $\alpha$-ständiger Methylengruppe reagieren in Form ihrer Aci-Verbindungen 5 in wasserfreiem Medium ebenfalls zu geminalen Chlor-nitroso-Verbindungen, die, wie



5

bereits unter 1.1.1 erwähnt, in die isomeren Hydroximsäurechloride übergehen /457[1], 603/. Beispielsweise entsteht aus Aci-nitroessigsäureäthylester mit HCl in der Kälte $\alpha$-Hydroximino-$\alpha$-chlor-essigester /603/, aus 2-Nitro-acetaldoxim (Methazonsäure) 6 das Chlorglyoxim 7 /530, 602/.

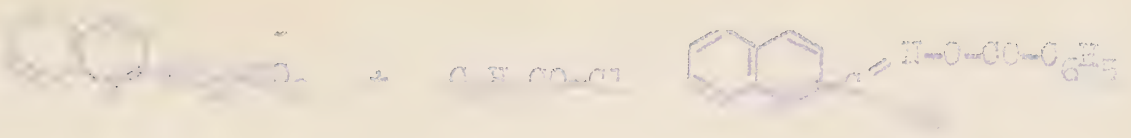
6 7

Aci-phenyl-nitromethan reagiert analog zum Benzhydroximsäurechlorid /493/. Anstelle von HCl kann auch Phosphoroxychlorid verwendet werden /493/.

Mit Carbonsäurechloriden reagieren primäre Nitroverbindungen zu O-Acyl-hydroximsäurechloriden. So entsteht aus 2-Nitromethyl-chinolin und Benzoylchlorid O-Benzoyl-chinolin-2-carbohydroximsäurechlorid 8 /775/.

---

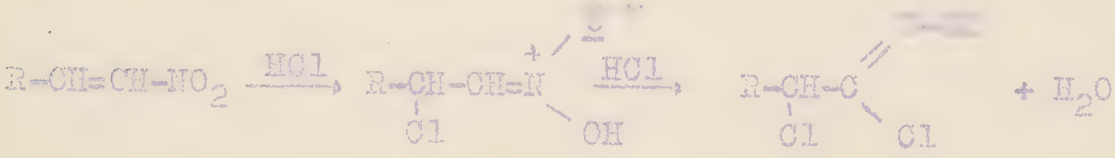
1) Lit. 457, S. 104



8

(Über die Umsetzung von $\alpha$-Nitro-acetophenonen zu C-Acyl-formhydroximsäurechloriden vgl. S. 39 ).

Nitroolefine reagieren in chlorwasserstoffgesättigtem Äther unter Bildung von $\alpha$-Chlor-hydroximsäurechloriden 10, wobei vermutlich unter 1.4-Addition zunächst die 2-Chlor-1-aci-nitro-Derivate 9 gebildet werden, die sich anschließend mit HCl weiter zu 10 umsetzen /314/.



9 10

Mit Säurebromiden entstehen in ähnlicher Reaktion C-Acyl-$\alpha$-brom-hydroximsäurebromide 11 /397/.

11

In Gegenwart von $AlCl_3$ und aromatischen Kohlenwasserstoffen gehen Nitroolefine vom Typ $R-CH=CH-NO_2$ ebenfalls in Hydroximsäurechloride über[1], wobei außerdem eine Friedel-Crafts-Reaktion stattfindet /404/. Beispielsweise entsteht aus

[1] Aus Nitroolefinen von Typ $R-CH=CH-CH_2-NO_2$ entstehen hingegen $\alpha$-Nitroalkylbenzole /350,404/.

2-Nitro-1-phenyl-äthylen und Benzol das Diphenyl-acet-hydroximsäurechlorid 12, aus 2-(4-Chlor-phenyl)-1-nitro-äthylen und Chlorbenzol das Di-(4-Chlor-phenyl)-[illegible]-säurechlorid /271,350/.

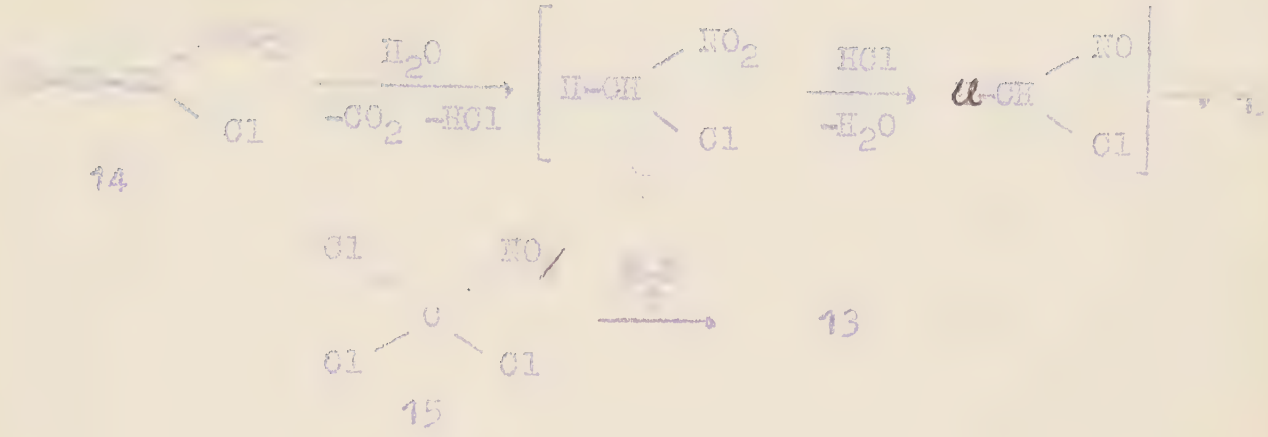
X = Cl, H 12

Nitrolsäuren lassen sich durch Einwirkung von konz. HCl und HBr in [illegible] /[illegible], 646,735/:

[illegible] (Chlorpikrin) [illegible] Kohlensäure-[illegible]-dichlorid (Hydroxamino-dichlormethan) 13 /296,441/, das auch durch Einwirkung von Wasser auf Chlor-

13

nitro-[illegible] /[illegible]/ und durch [illegible] nitro[illegible] 15 mit [illegible] /[illegible]/ [illegible] ist.



14



15 13

Die Reduktion von Polyfluor-chlor-nitroso-alkanen mit Jodwasserstoffsäure führt zu α-halogenierten Hydroxamsäurefluoriden, z.B. entsteht aus 1.2.2-Trifluor-1.2-dichlor-1-[illegible]-fluorid 17 /259/.

16 17

1.1.3 Umwandlung von Alkanen und Halogenalkanen

[illegible]ne reagieren in Gegenwart von Chlorwasserstoff mit NOCl [illegible] α-Chlor-hydroxamsäurechloriden /502,503/, wobei vermutlich [illegible] fortlaufend chloriert werden /440/.

[illegible]chloride entstehen auch durch Addition [illegible]itrosylchlorid an ungesättigte Chlor-Kohlenwasserstoffe

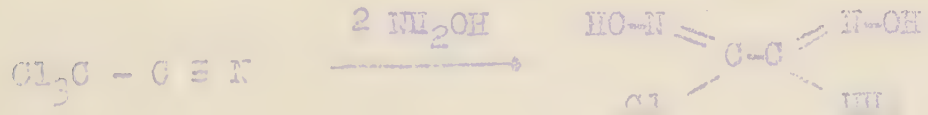
in Gegenwart von $AlCl_3$ und anschließende Isomerisierung der gebildeten geminalen Chlor-nitroso-Verbindungen /704/:

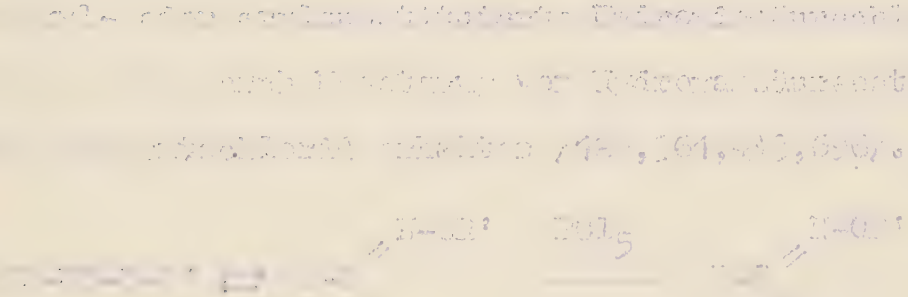
## 1.1.4 Umsetzung von Polyhalogen-alkenen mit Hydroxylamin

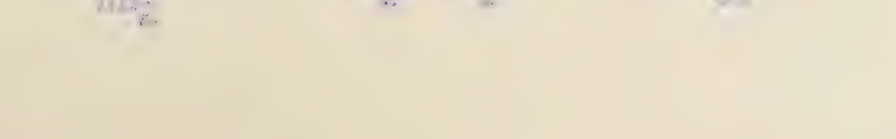
amin unter Austausch von zwei Halogenatomen durch die Hydroximinogruppe. So entsteht aus Chloralhydrat und Hydroxylamin unter

chlorid (Chlorglyoxim) 7 /302,512/

und aus Trichloracetonitril das $\alpha$-Amino-$\alpha$-hydroximinoacethydroximsäurechlorid 18, wobei die Nitrilgruppe ebenfalls mit Hydroxylamin reagiert /680/.



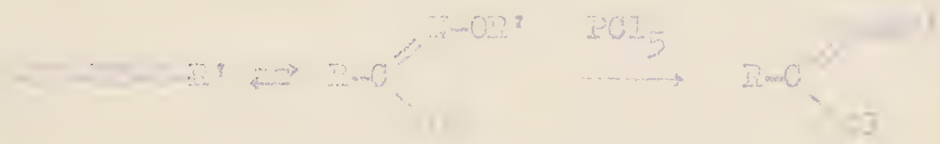




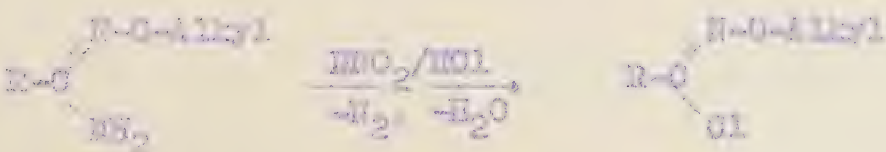
[illegible]fluor-propen setzt sich unter partieller HF-Abspaltung mit alkoholischer Hydroxylamin-Lösung zu α-[illegible]afluor-propio-hydroxinsäurefluorid 19 um /491/.

### 1.1.5 Synthese aus Hydroxinsäure-Derivaten

[illegible]substituierte Hydroxinsäurechloride [illegible] lassen sich durch Umsetzung von Hydroxamsäure[illegible] mit [illegible]rid erhalten /120,361,493,[illegible]/.



Aus Benzhydroxamsäure[illegible]ester und Phosphorpentabromid [illegible] in [illegible] Ausbeuten das O-[illegible]-benzhydroxim-säurebromid 20 (R = $C_6H_5$, R' = $CH_3$) /360,361/.
O-Alkyl-hydroxinsäurechloride entstehen auch aus O-alkyl-substituierten Amidoximen und salpetriger Säure in Gegenwart von HCl /200,701,702/ oder NOCl /381/.



Bei Anwesenheit von HBr oder HF bilden sich in ähnlicher Reaktion die entsprechenden O-alkylierten Hydroximsäure-bromide und -fluoride /202/.

Hydroximsäurebromide gehen mit überschüssiger HCl in die Hydroximsäurechloride über. Im Falle einiger C-Benzoyl-formhydroximsäurebromide ist - wie aus eigenen Untersuchungen hervorgeht - der Halogenaustausch nicht vollständig /110/. Trifluor-acethydroximsäurefluorid 21 ist äußerst reaktionsfähig und läßt sich mit HCl und HBr bereits bei -78°C in die entsprechenden Trifluor-acethydroximsäure-halogenide 22 überführen /195/.

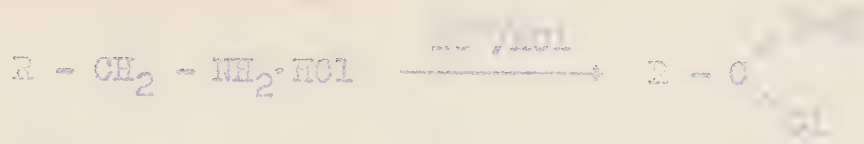
21 22

1.1.6 Bildung aus Aminen und Diazo-Verbindungen

Durch Umsetzung von primären Aminen mit Nitrosierungsmitteln in Gegenwart von Chlorwasserstoff wurden in einigen Fällen ebenfalls Hydroximsäurechloride erhalten /30,117,86,660/. So reagiert n-Octylamin mit Nitrosylchlorid unter Bildung des Caprylhydroximsäurechlorids /30/ und Glycinester-hydrochlorid mit Natriumnitrit/HCl zu α-Chlor-α-hydroximino-essigester /86,660/[1]:

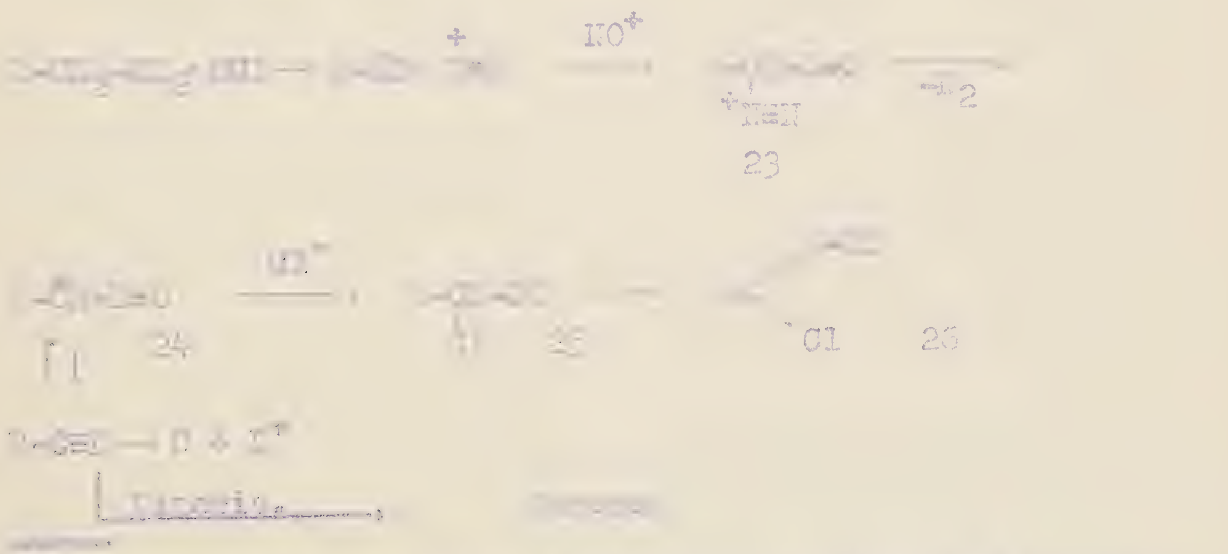
---

1) Im Gegensatz dazu bilden sich durch Nitrosierung von N-Acyl- [illegible] (vgl. S. 293



[illegible]

In vergleichbarer Reaktion bilden sich aus α-Amino- [illegible] /[illegible]/.
Da Diazo-Verbindungen, z.B. Diazooctan /30/, Perfluordiazoalkane /384/, Diazoessigester, Diazoketone /175,647/, mit $NaNO_2$/HCl bzw. NOCl ebenfalls zu Hydroxinsäurechloriden reagieren, ist anzunehmen, daß bei der Umwandlung der Amino-Verbindungen zu Hydroxinsäurechloriden zunächst ebenfalls Diazo-Derivate entstehen (vgl. auch /52/), die an Diazo-C- [illegible] /[illegible]/[*] [illegible] [illegible]ffabspaltung aus 23 und Umsetzung des entstandenen [illegible] 24 mit Chlorid zur geminalen Chlor-nitroso-Verbindung [illegible] weitere Reaktionsschritte anzunehmen.



---

*) [illegible] Diazo-C-Atom /[illegible]/.

Tatsächlich konnte bei der Reaktion des Octylamins mit NOCl zum Hydroximsäurechlorid 26 (R = n-$C_7H_{15}$) das 1-Chlor-1-nitroso-octan 25 (R = n-$C_7H_{15}$) als Zwischenverbindung isoliert werden /30/. Die Bildung von Furoxanen bei der Nitrosierung von $\alpha$-Amino-ketonen und $\alpha$-Amino-carbonsäureestern [illegible] von Chloridionen /178,212,381,382,660,751/ läßt sich mit der Dimerisierung der mit 24 im Gleichgewicht befindlichen Nitriloxide erklären (vgl. S.304).

Die Entstehung von Isoxazolinen (neben Furoxanen) bei der Nitrosierung von $\alpha$-Diazo-ketonen oder $\alpha$-Diazo-essigester in Gegenwart von Olefinen /175/ weist ebenfalls auf die intermediäre Bildung von Nitriloxiden hin, die sich durch 1.3-dipolare Cycloaddition mit den dipolarophilen Olefinen umsetzen.

### 1.1.7 Addition von Halogenwasserstoffsäure an Nitriloxide

Entgegen der Ansicht von WIELAND /743/ addieren Nitriloxide Halogenwasserstoffsäuren, wobei Hydroximsäurehalogenide entstehen /276,279,283,284,287,291,542,547,548,769/.
Diese Methode besitzt allerdings keine größere praktische Bedeutung und weitaus häufiger dienen umgekehrt Hydroximsäurechloride zur Darstellung von Nitriloxiden. Immerhin wurden nach dieser Methode erstmalig Benzhydroximsäurebromid und -jodid dargestellt /18,667/.
Die Reaktionsfreudigkeit der Nitriloxidgruppierung ist so groß, daß (stabile) Nitriloxide, die zusätzlich basische

Gruppierungen im Molekül enthalten, HCl bevorzugt an der [illegible] fachste Nitrilchlorid (Formonitrilchlorid) /53,279/, oder deren Salze reagieren erwartungsgemäß mit HCl unter Bildung des [illegible]

Quecksilberfulminat läßt sich mit Jodwasserstoffsäure in Gegenwart von Kaliumjodid zu Formhydroximsäurejodid 27 umsetzen /152,339/, eine Verbindung, die in hervorragendem Maße zur in situ-Erzeugung von Knallsäure (z.B. für 1.3-dipolare Cycloadditionen) geeignet ist.

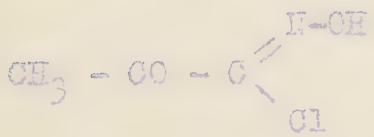
27

## 1.2 Synthese von C-Acyl-formhydroximsäurehalogeniden

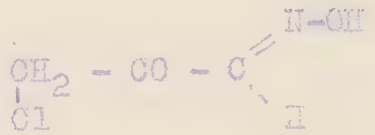
### 1.2.1 C-Acyl-formhydroximsäurechloride

Für die Darstellung von C-Acyl-formhydroximsäurehalogeniden von Typ kommen mehrere bereits unter 1.1 genannte sowie auch einige spezielle Methoden in Betracht, die auf dem Vorhandensein einer CO-Gruppierung in den

Ausgangsverbindungen und der daraus resultierenden Aktivierung einer $\alpha$-ständigen Methylen- oder Methylgruppe beruhen. Die Chlorierung von Aldoximen, die eine häufig angewandte Synthesemethode für aliphatische, aromatische oder heterocyclische Hydroximsäurechloride darstellt (1.1.1), läßt sich zur Synthese von C-Acyl-formhydroximsäurechloriden nicht in allen Fällen anwenden. So wurde erst kürzlich von ALMAND /19,21/ durch NMR-Untersuchungen festgestellt, daß die durch Chlorieren von Hydroximino-aceton in Chloroform von CLAISEN /154/ 1893 erhaltene Verbindung, die seitdem als $\alpha$-Chlor-$\alpha$-hydroximino-aceton 28 (C-Acetyl-formhydroximsäurechlorid) angesehen wurde, das $\alpha$-Chlor-$\alpha'$-hydroximino-aceton 29 dar-



28



29

aceton nach /552/ erhaltene Produkt nicht einheitlich aus 28, sondern aus einem Gemisch von 28 und 29 /19/. So bedürfen möglicherweise auch weitere ältere Bildungsweisen für die Verbindung 28, z.B. die Behandlung von Aceton mit salpetriger Säure und Salzsäure /314/, Einwirkung von Salpetersäure auf Chloraceton /35,254,321/, Reaktion von Aceton mit konz.HCl HCl/$HNO_3$ /90/, einer erneuten kritischen Überprüfung[1].

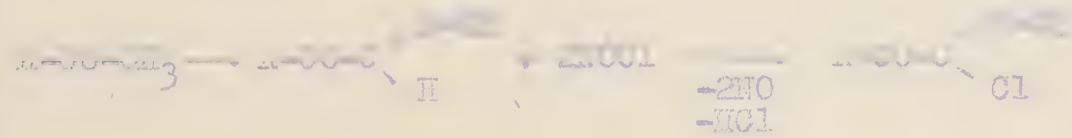
---

[1] Eine Entscheidung zwischen 28 und 29 lediglich auf Grund [illegible] nicht treffen, da für 28 Werte zwischen 104 u. 110 /591/, für 29 109°C angegeben werden /19,154/.

Die Reaktion von Salzsäure mit der Nitrolsäure 30 /59/ führt hingegen zum Hydroximsäurechlorid 28. Die Verbindung ist identisch mit der durch Nitrosierung von Chloraceton

30

mittels salpetriger Säure erhaltenen /323/, die auf Grund von NMR-Untersuchungen /19/ sowie des chemischen Verhaltens - durch Baseneinwirkung bildet sich aus dem intermediär entstehenden Nitriloxid das 3,4-Diacetyl-furoxan - eindeutig 28 darstellt. Ebenso wird auch durch Nitrosochlorierung von Keton mit NOCl die Verbindung 28 (C-Acetyl-formhydroximsäurechlorid) erhalten, deren Hydroximsäurechlorid-Struktur aus der Umsetzung mit o-Phenylendiamin hervorgeht. Nach eigenen Untersuchungen /95/ entsteht bei dieser Reaktion in Analogie zur Umsetzung der C-Benzoyl-formhydroximsäurechloride mit o-Phenylendiamin ein 2-Hydroximino-1.2-dihydrochinoxalin-Derivat (vgl. S.180). Für die Nitrosochlorierung, nach der sich auch weitere Methylketone (z.B. Acetophenon) zu C-Acyl-formhydroximsäurechloriden umsetzen lassen, wird als 1. Reaktionsschritt die Bildung eines $\alpha$-Hydroximino-ketons angenommen, das anschließend unter Bildung von NO und HCl weiterreagiert /194/.



C-Benzoyl-formhydroximsäurechlorid /190/. Auch ∝-Amino-

/117/

sich, wie bereits erwähnt (1.1.6) mit Nitrosierungsmitteln in Anwesenheit von $Cl^-$ zum C-Benzoyl-formhydroximsäurechlorid um. Die genannten Bildungsweisen besitzen allerdings kein praktisches Interesse, da die Ausgangsverbindungen relativ schwer zugänglich bzw. die Ausbeuten nur niedrig sind. Zur

Methyl-Derivates ist auch die Chlorierung der entsprechenden ∝-Hydroximino-acetophenone mit Chlor /21,154,544,552/ oder NOCl /591/ benutzt worden. Wegen der Schwierigkeit, die Hydroximino-acetophenone mit guten Ausbeuten darzustellen[1], ist jedoch die Anwendung dieser Methoden nur mit Einschränkung möglich.

formhydroximsäurechloride ist die Nitrosierung von ∝-Chloracetophenonen /420,421/. Dieses Verfahren ergibt gute Ausbeuten. Seine Anwendung in größerem Maßstab ist allerdings aus ökonomischen Gründen nur dann zweckmäßig, wenn von ∝-Chlor-acetophenonen ausgegangen werden kann, die sich leicht nach der Synthese von Friedel-Crafts aus Aromaten und Chloracetylchlorid darstellen lassen. ∝-Chlor-acetophenone, die nicht durch Friedel-Crafts-Reaktion zugänglich sind, z.B. m-substituierte Verbindungen, müssen aber im einfachsten Falle durch Chlorierung der entsprechenden Acetophenone hergestellt werden, wobei allerdings die Ausbeuten häufig niedrig

[1] Vgl. Literaturzusammenstellung in /440/.

sind und die Abtrennung mehrfach chlorierter Verbindungen zusätzlichen Aufwand erfordert. Wie aus eigenen Untersuchungen hervorgeht, ist es aber möglich, ∝-Brom-acetophenone, die oft leichter darstellbar sind als die entsprechenden Chlor-Derivate, mit Alkylnitrit in Gegenwart von überschüssigem Chlorwasserstoff umzusetzen, wobei unter Halogenaustausch die C-Benzoyl-formhydroximsäurechloride entstehen /110/. Diese Verfahrensweise ist beispielsweise zur Synthese des als Vorstufe für das DL-1-(3-Hydroxy-phenyl)-2-aminoäthanol-(1) wichtige C-(3-Benzoyloxybenzoyl)-formhydroximsäurechlorid angewendet worden /110/ (S.142).

Zur weiteren Vereinfachung der Synthese von C-Benzoyl-formhydroximsäurechloriden wurde versucht, diese unter Umgehung von Zwischenstufen in einem Syntheseschritt aus den Acetophenonen direkt zu synthetisieren. Derartige Versuche wurden bereits von [illegible] und Mitarb. /591/ unternommen, die Acetophenon und das p-Methyl-Derivat in der Gasphase mit NOCl in die entsprechenden Hydroximsäurechloride überführten, wobei die Ausbeuten lediglich 24 bzw. 32 % betrugen. Beim Versuch der Herstellung von ∝-Hydroximino-acetophenon durch Reaktion von Acetophenon mit Isoamylnitrit und konz. HCl erhielten [illegible] und Mitarb. /154/ nur Spuren von Hydroximsäurechlorid.

[illegible]säurechloride durch eine präparativ einfache, allgemein anwendbare Methode in überwiegend guten Ausbeuten erhalten, indem man Acetophenone mit Alkylnitriten im Molverhältnis 1 : 2,5 bis 1 : 3 bei Anwesenheit von Chlorwasserstoff in

[illegible] oder Eisessig umsetzt /93,109/. Die Zugabe von Alkylnitrit und Chlorwasserstoff muß hierbei dosiert erfolgen, um Nebenreaktionen zu vermeiden.

In Tabelle 4 sind einige nach dieser Methode synthetisierte Verbindungen aufgeführt[1].

Anstelle der relativ teuren Alkylnitrite können auch das aus Äthanol, Natriumnitrit und verdünnten Mineralsäuren [illegible] billig herstellbare Äthylnitrit sowie auch nitrose Gase verwendet werden /109/, ein Umstand, der für [illegible] btzung dieser Methode sehr wesentlich ist. Bei Verwendung von unpolaren Lösungsmitteln wie Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff sind die Ausbeuten an Hydroximinohalogeniden geringer. In alkoholischer Lösung gelingt die Isolierung nicht. Um Ausbeuteverluste durch Nebenreaktionen zu vermeiden, ist es deshalb nach eigenen Erfahrungen zweckmäßig, den durch Nitrosierung mit Alkylnitrit entstandenen Alkohol im Verlaufe der Reaktion zu entfernen /93/.

Der Bildungsmechanismus ist offensichtlich nicht einheitlich. [illegible] ungen lassen sich in einigen Fällen die durch Nitrosierung der Acetophenone gebildeten α-Hydroximino-acetophenone isolieren /110/. Diese reagieren offenbar mit dem aus Alkylnitrit und HCl in situ entstandenem Nitrosylchlorid /339,457[2]/ analog der Reaktion von Aldoximen

[1] Über IR-Banden und $^1$H-Chemische Verschiebungen von C-Benzoyl-formhydroximsäurechloriden siehe S. 17,18.

[2] Lit. 457, S. 21,22

[illegible]a)/[illegible]

| Nr. | R | F.(°C) Umkrist.-Mittel | [illegible] (%) | [illegible] ([illegible]) | [illegible] C | [illegible] H | N | Cl |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [illegible]a | H | 132 Tetra | [illegible] | $C_8H_6$[illegible] (183,6) | [illegible] 52,75 | [illegible] 3,75 | 7,[illegible] 7,[illegible] | 10,[illegible] [illegible] |
| b | [illegible] | [illegible] Tetra | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] |
| c | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] (262,5) | [illegible] | 1,[illegible] 2,02 | [illegible] | — |
| d | p-$NO_2$ | 157,5 Benzol | [illegible] | $C_8H_5ClN_2O_4$ (228,6) | 42,04 42,39 | 2,21 2,39 | 12,[illegible] 12,[illegible] | [illegible] |
| e | m-$NO_2$ | 149,5 [illegible] | [illegible] | [illegible] (228,6) | 42,[illegible] 42,[illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] |
| f | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] (213,6) | [illegible] 50,68 | 3,[illegible] 3,82 | [illegible] 6,5[illegible] | [illegible] |
| g | m-$CH_3$-COO | 111 Benzol | 30 | $C_{10}H_8ClNO_2$ (244,6) | 49,68 49,[illegible] | 3,31 3,50 | 5,64 5,[illegible] | — |
| h | m-$C_6H_5$-COO | 132-133 [illegible] | [illegible] | $C_{15}H_{14}ClNO_3$ (291,7) | 61,76 61,43 | 4,84 4,84 | 4,[illegible] 4,83 | — |

a) [illegible]

$$RONO + HCl \rightleftharpoons NOCl + ROH$$

mit Nitrosylchlorid /591-594/ zu Hydroximsäurechloriden weiter. Wegen der relativ geringen Stationärkonzentration an NOCl, die durch die dosierte Zugabe von Nitrit und Chlorwasserstoff gewährleistet ist, sehr [illegible], die für die geringe Ausbeute an Hydroximsäurechloriden bei der Nitrosochlorierung von Acetophenon mit NOCl /594/ verantwortlich sind, weitgehend vermieden. Andererseits deutet die Entstehung von $\alpha$-Chlor-acetophenonen als Nebenprodukte bei unvollständiger Umsetzung insbesondere bei der Nitrosierung der Acetophenone in unpolaren Lösungsmitteln wie Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff darauf hin /93/, daß auch die Nitrosierung von $\alpha$-Chlor-acetophenonen als Intermediärreaktion der Hydroximsäurechlorid-Bildung in Betracht zu ziehen ist, wobei das Chlorketon durch Chlorierung des Acetophenons mit NOCl /688/ oder mit dem in geringer Menge durch Dissoziation des NOCl gemäß $2\ NOCl \rightleftharpoons Cl_2 + 2\ NO$ /55/ gebildeten Chlor entstanden sein dürfte.

[illegible] /613/. Einzelheiten über die im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführten Synthese des C-(3-Benzoyloxy-benzoyl)-formhydroximsäurechlorids, das als Ausgangsverbindung für das in der medizinischen Praxis viel verwendete DL-1-(Hydroxy-phenyl)-2-aminoäthanol-(1) dient, werden in Zusammenhang mit der Synthese dieses Aminoalkohols (S.138) aufgeführt.

Bei den bisher erwähnten Methoden zur Darstellung von C-

erlangt haben, dienen im wesentlichen die entsprechenden Methylketone als Ausgangsverbindungen, die entweder direkt oder über Zwischenstufen zu den Hydroxinsäurechloriden umgesetzt werden.

Vor wenigen Jahren ist von

den /506,508/.

$NaNO_2$/HCl in etwa 80proz. Ausbeute die

chloride.

Als Zwischenstufe der Reaktion sind die α-Nitroso- bzw. α-Hydroximino-α-methylsulfinylmethyl-ketone 35 bzw. 35a anzunehmen, die unter der Einwirkung von HCl Methylsulfensäure abspalten. Im Falle der Nitrosierung von α-Methylsulfinyl-acetophenon 34 ($R=C_6H_5$) im alkalischen Medium ließ sich das α-Hydroximino-α-methylsulfinyl-acetophenon 35a ($R=C_6H_5$) als Zwischenverbindung isolieren.

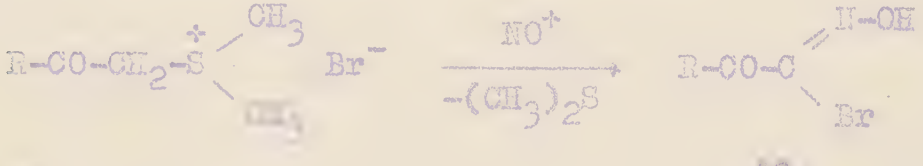
In einer ähnlichen Reaktion ist das aus α-Brom-acetophenon und Dimethylsulfid leicht zugängliche Dimethyl-phenacyl-sulfonium-bromid 36 mit $NaNO_2$/HCl in wäßrigem Dioxan zum

Wie bei den β-Keto-sulfoniden erfolgt als erster Reaktionsschritt die Nitrosierung am α-ständigen C-Atom zum C-Nitroso-

sulfonium-bromid 37a. Unter dem Einfluß von HCl wird Dimethylsulfid abgespalten und das Hydroximsäurechlorid 34a gebildet. Als Konkurrenzreaktion, die beim Arbeiten in

Wasser ausschließlich auftritt, erfolgt eine Dimerisierung des entstandenen Nitrilomids zum 3.4-Dibenzoyl-furoxan.

Die Umsetzung von Sulfoniumbromiden mit Nitrosierungsmitteln bildet eine [illegible] bromiden, wobei hohe Ausbeuten erzielt werden. Setzt man z.B. das Dimethyl-phenacylsulfoniumbromid 36 mit Isopropylnitrit in Chloroform bei Raumtemperatur um, so entsteht unter Dimethylsulfidentwicklung das C-Benzoyl-formhydroximsäurebromid 40 ($R=C_6H_5$) in über 90proz. Ausbeute.




40

C-Benzoyl-formhydroximsäurebromide 40 (R = $C_6H_5$, p-Cl-$C_6H_4$, p-$CH_3O$-$C_6H_4$, p-Br-$C_6H_4$), C-(2-Naphthoyl)- und C-Fronioyl-formhydroximsäurebromide sind ebenfalls mit niedrigen Ausbeuten durch Bromierung der entsprechenden α-Hydroximinoketone bzw. ihrer Kupfer-Salze erhalten worden /529,656, 659/. Versuche, C-Benzoyl-formhydroximsäurebromide durch Nitrosierung von α-Brom-acetophenonen mit Alkyl-nitrit in Gegenwart von Chlorwasserstoff zu synthetisieren, führten zu einem Halogenaustausch und zur Bildung der Hydroximsäurechloride /110,420,649,658,659/. Bei geringer HCl-Konzentration /528,529,656,659/ oder besser beim Arbeiten mit Bromwasserstoffsäure /659/ lassen sich hingegen in einigen Fällen die Verbindungen 40 (R = Aryl) erhalten. Das unsubstituierte C-Benzoyl-formhydroximsäurebromid 40 (R = $C_6H_5$) entsteht auch durch Umsetzung von α-Nitro-acetophenon mit Acetylbromid in Gegenwart von Aluminium-[illegible] /409/.

## 6. Synthese von Amidoximen

[illegible] über [illegible] zur Synthese von [illegible] wurde [illegible] von [illegible] und [illegible] /[illegible]/ 1962 ausführlich berichtet. Im [illegible] wird auf neue Anwendungsbereiche dieser Methoden, auf Arbeiten, die neue theoretische Erkenntnisse vermitteln sowie vor allem auf neuartige Darstellungsweisen eingegangen.

[illegible] wird die [illegible] der wichtigsten bekannten cyclischen Amidoxime, über die bisher keine zusammenfassenden Arbeiten erschienen sind, aufgeführt.

O- und N-[illegible]-amidoxime werden im Zusammenhang mit der Darstellung von 1,2,4-[illegible] (S. [illegible] ) behandelt.

### 6.1 [illegible]cyclische Amidoxime

6.1.1 [illegible], mit Hilfe von [illegible]

6.1.1.1 [illegible] mit [illegible]

Die [illegible] der [illegible] von [illegible] aus [illegible] und [illegible], [illegible] von [illegible] und [illegible] /[illegible]/ [illegible] die erste Verbindung dieser Art, [illegible] mit [illegible] [illegible] gegenwärtig die [illegible] [illegible] bekannten Amidoxime sind

$$R - C \equiv N \quad + \quad NH_2OH \longrightarrow R - C \begin{matrix} \nearrow N-OH \\ \searrow NH_2 \end{matrix}$$

Beispiele für die Umwandlung von Nitrilen in Amidoxime aus der neueren Literatur sind die Synthese der C-Perfluoralkylformamidoxime /123/, des Trichlor-acetamidoxims /486/, einiger Iminosäureamidoxime wie des γ-Amino-propionamidoxims /256, [illegible],282/ und β-Phenyl-α-aminophenylacetamidoxims /42,256/, des Hydroxyimino-malonsäure-bis-amidoxims /356/ sowie zahlreicher Benzamidoxim-Derivate /352-354/, die vornehmlich zur pharmakologischen Testung oder als Zwischenverbindungen für [illegible]

cyclen verwendet wurden. Mit dem gleichen Ziel sind heterocyclische Nitrile wie 1- und 2-Cyan-dihydro-chinoline /663, 726/, 1-Cyan-dihydro-isochinoline /725/, 4-Cyan-imidazole /654/, 2-Cyanbenzimidazole in die entsprechenden Amidoxime übergeführt worden.

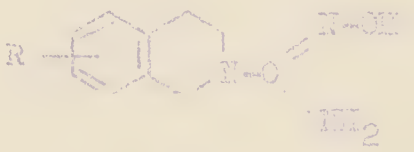
Bereits früher wurde beobachtet, daß bei der Reaktion von [illegible] mit Hydroxylamin neben den Amidoximen in einigen Fällen Carbonsäureamide als Nebenprodukte entstehen /14,555, 7[illegible]/. Diese Nebenreaktionen, die z. B. im Falle der Umsetzung aromatischer Nitrile mit elektronenziehenden Substituenten ($p-NO_2$, p-CN, p-Cl, $p-CF_3$) in wasserfreiem Methanol zur Bildung von 17-55 % der Amide führt, ist erst kürzlich näher untersucht worden /384/. Sie beruht letztlich auf dem ambidenten Verhalten des Hydroxylamins. Die Amidbildung erfolgt durch den nukleophilen Angriff des Hydroxylamin-Sauerstoff-

[illegible] die Amidoxime infolge des Angriffs des Hydroxylamin-Stickstoffatoms entstehen. Je höher die positive Teilladung des Nitril-Kohlenstoffatoms durch den Einfluß der an ihm befindlichen Substituenten wird, desto [illegible] ist die Tendenz, daß das ambidente Nukleophil Hy[illegible] dem stärker elektronegativen Element angreift, [illegible] ein O-Substitutionsprodukt 41 entsteht, da[illegible] überschüssigen Hydroxylamin unter Bildung von $NH_3$, $N_2$ [illegible] weiter reagiert:

[illegible] N,N-disubstituierten Cyanamiden verhält sich [illegible] als ambidentes Nukleophil, [illegible] vorzugsweise entstehenden Hydroxy[illegible]amidinen 42 die Amino-oxy-formamidine 43 bildet /64/.

Das Verhältnis der Verbindungen 42 und 43 ist abhängig von der Natur des verwendeten Lösungsmittels und von den am Phenylrest befindlichen Substituenten. Bei der analogen Umsetzung von disubstituierten Cyanamiden in alkoholischer Lösung waren bereits früher lediglich Verbindungen vom Typ 42 erhalten worden /116/.

Durch Reaktion der aus 1.2.3.4-Tetrahydro-isochinolinen und DMCH erhältlichen 2-Cyan-1.2.3.4-tetrahydro-isochinoline mit HX,OH entstehen ebenfalls nur die Produkte des N-Angriffs, 1 .3.4-Tetrahydro-isochinolin-2-carbamidoxime 44, die




eine neue Klasse von Hydroxyguanidinen darstellen, deren Aminogruppe Bestandteil eines heterocyclischen Ringes ist. Die Verbindungen zeigen beachtliche antihypertensive Aktivität /28/.

Das Auftreten unterschiedlicher Reaktionsprodukte bei der Um-

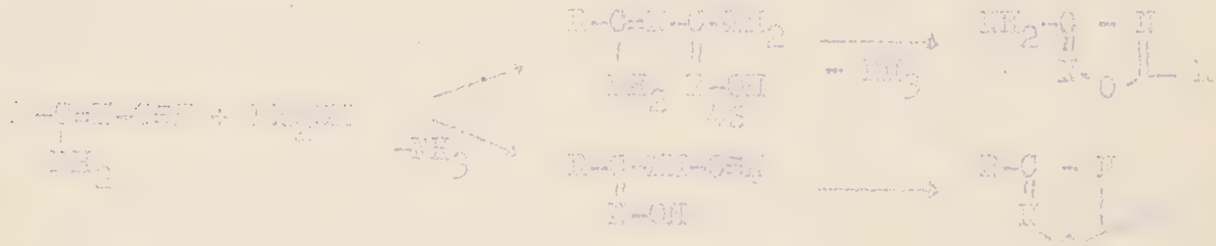
sammenhang mit dem ambidenten Verhalten des Hydroxylamins

Amino-1.2.4-oxadiazolen erhalten, wobei aus aromatischen Amidinen vorwiegend die 3-Amino-, aus aliphatischen die 5-Amino-Derivate entstehen[1].

---

1) Nach /331/ werden bei dieser Umsetzung lediglich 5-Amino-1.2.4-oxadiazole erhalten

die beiden Isomeren bilden sich, indem das Hydroxylamin unter gleichzeitiger Beteiligung des Amin-Stickstoffatoms sowohl an der Nitrilgruppe als auch am Amidin-Kohlenstoffatom angreift und die entstehenden Amidoximverbindungen 46 und 47 cyclisieren.



45 47

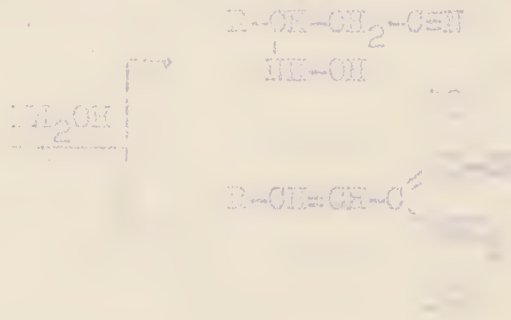
Während bei aromatisch substituierten Verbindungen 45 die [illegible] bevorzugt an der terminalen Nitrilgruppe ansetzt, wird bei aliphatischen Derivaten die $NH_2$-Gruppe in Form von [illegible] eliminiert (vgl. auch S.241 ). Diese Reaktion ist [illegible] Spezialfall der Umsetzung von Amidinen mit $NH_2OH$, die in zahlreichen Fällen zur Darstellung von acyclische[n] (S.53 ) sowie cyclischen Amidoximen (S.91 ) angewendet [illegible]

Die Bildung von zwei Isomeren, dem 5-Phenyl-3-ureido- und dem 3-Phenyl-5-ureido-1.2.4-oxadiazol bei der Umsetzung von Benzoyl-dicyandiamid mit Hydroxylamin-hydrochlorid /727/ weist ebenfalls darauf hin, daß Hydroxylamin an unterschied- [illegible]

[illegible] s Zwischenverbindungen auftreten. Die Nitril- [illegible] offenbar nicht in Reaktion (vgl.S.242 )[1]

[illegible] von N-Cyan-amidoximen mit [illegible]

[illegible] ,β-ungesättigte Nitrile mit Hydroxylamin umgesetzt, [illegible] die Isomerisierung von der Struktur der Nitrile ab, [illegible] allgemein nicht Produkte des N-Angriffs erhalten [illegible]. Das Crotonsäurenitril 46 ($R=CH_3$) und Hydroxylamin [illegible] ein 3-Hydroxyl-amino-nitril 49 ($R=CH_3$), das leicht [illegible]-3-Amino-Isoxazol cyclisiert, während 3-Phenyl-acrylnitril [illegible] ($R=C_6H_5$) zu 49 ($R=C_6H_5$) sowie zum ,β-ungesättigten [illegible] ($R=CH_2$) reagiert /356




[illegible] 1.1.4.4-Tetraphenyl-1-cyan-4-chlor-3-oxo-butadien-(1.3) 51 [illegible] Hydroxylamin ausschließlich an der Nitrilgruppe.

Während bei der Mehrzahl der bekannten Amidoxime die Amidoximgruppe durch C-C-Bindung an aliphatische, aromatische oder heterocyclische Reste geknüpft ist, besteht in Falle der oben erwähnten Hydroxyguanidin-Derivate (die in wesentlichen aus Cyanamiden oder Carbodiimiden und Hydroxylamin hergestellt werden) eine C-N-Bindung zwischen der Amidoximgruppierung und Restmolekül. Durch die erst kürzlich [illegible] Umsetzung von Arylsulfonsäurecyaniden mit Hydroxylamin [illegible] nun ein weiterer Typ von Amidoximen mit einer C-Hetero-atom-Verknüpfung, die eine C-S-Bindung enthaltenden Arylsulfonyl-formamidoxime 53, dargestellt worden /705/, welche [illegible] einfach zugängliche Ausgangsverbindungen für die Synthese [illegible] 1,2,4-Oxadiazole von Wichti[illegible]



[illegible] von Hydroxylamin mit Nitrilen, die weitere reaktionsfähige funktionelle Gruppen im Molekül enthalten, ist [illegible] zur Synthese zahlreicher cyclischer Amidoxime benutzt [illegible]

2.1.1.2 Reaktion von Carbodiimiden mit Hydroxylamin

Wie die Nitrile addieren auch Carbodiimide Hydroxylamin unter Bildung von Amidoximen. Nach dieser erst kürzlich beschriebenen Methode lassen sich N,N-disubstituierte Hydroxyguanidine 54 bzw. - beim Einsatz von O-Äthyl-hydroxylamin - die O-Äthoxy-guanidine 55 erhalten /768/.

54

$$-N=C=N-R' + NH_2-OC_2H_5 \rightarrow R'-NH-C$$

Reaktion von Thioamiden mit Hydroxylamin

s erwähnt (S.50), bilden sich bei der Umsetzung
n Nitrilen mit elektronegativen
primen die Carbonsäureamide. Um Amidoxime frei
en herzustellen, ist es deshalb oft zweck-
e mit Schwefelwasserstoff in Gegenwart
zunächst in die entsprechenden Thioamide
hren und diese mit Hydroxylamin umzusetzen.

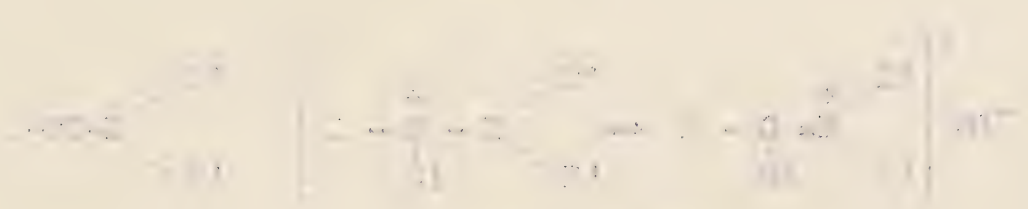
Die Umwandlung von Thioamiden in Amidoxime geht bereits auf TIEMANN /699/ (1886) zurück, ist aber in der Folgezeit nur selten angewendet worden /349/. Neuerdings wurde nach dieser Methode aus Tetrahydro-1.3-thiazin-dithion-(2.5) und

$H_2OH$ ein cyclisches Amidoxim, das 4-Hydroximino-tetrahydro-1.3-thiazin-thion-(2) 129 (S. 91) /711/, sowie aus Dithio-$H_2OH$ das $\alpha$-Amino-$\alpha$-hydroximino-thioacetamid 56

56

2.1.1.4 Reaktion von Amidchloriden mit Hydroxylamin

lassen sich im allgemeinen mit Hydroxylamin umsetzen[1]. Jedoch gehen die aus N- Phosgen u.a.) erhältlichen Amidchloride amin in Amidoxime über /197/.



2.1.1.5 Reaktion von Amidinen mit Hydroxylamin

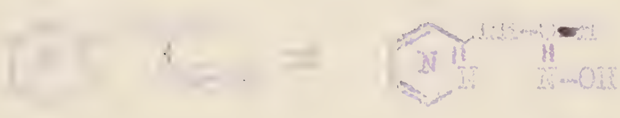
Amidinkohlenstoffatom mit Hydroxylamin reagieren (vgl. S.53 ), so daß N-cyansubstituierte Amidoxime entstehen, die allerdings nicht beständig sind, sondern meist spontan zu 1.2.4-Oxadiazolen cyclisieren /201/. Auch N-Benzoyl-dicyandiamid, das ebenfalls eine N-Cyan--amidin-Gruppierung besitzt, reagiert mit Hydroxylamin analog unter Austausch der Amin-gruppe und nachfolgendem Ringschluß des gebildeten Amidoxims zu einem 1.2.4-Oxadiazol-Derivat /727/ (S.242).

Darstellung stabiler Amidoxime aus Amidinen ist von schrieben worden, hat jedoch keine allgemeine

, da Amidine im allgemeinen erst über die Nitrile hergestellt werden, welche deshalb

[illegible] Umsetzungen [illegible] darstellen. [illegible] ist jedoch im Einzelfall lohnenswert. Beispiels-[illegible] wurden die zur Synthese von Triazolo-azinen (S. 179) [illegible] N-[illegible]-formamidoxime 59 durch Umsetzung von N-[illegible]-N',N'-dimethylformamidin 58 und Hydroxylamin darge-stellt /[illegible],1975,7[illegible]/.

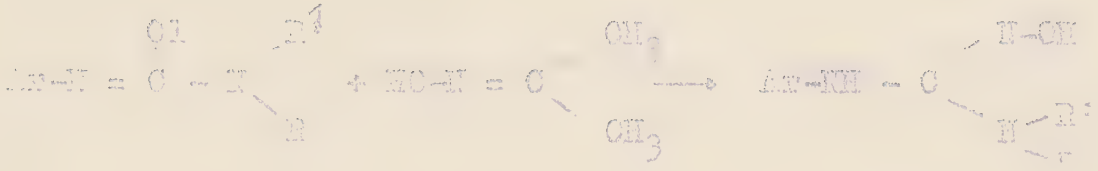
58



59

[illegible] r Umsetzung von N-Isopropyl-mandelsäureamidin mit [illegible]-oxylamin bildet sich - wie eigene Untersuchungen ergaben - unter Abspaltung von Isopropylamin das Mandelsäureamidoxim [illegible]

[illegible] amidoxime vom Typ 60a sind kürzlich durch Reaktion von [illegible]amidinen mit Oximen erhalten worden /273a/.



60c

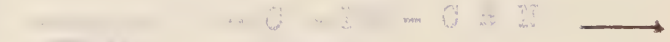
Cyclische Amidine lassen sich mit $NH_2OH$ zu cyclischen Amidoximen umsetzen (S. 91) [1].

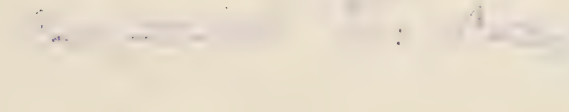
5.1.1.6 Reaktion von Imidoestern mit Hydroxylamin

Durch Reaktion von Imidoestern mit Hydroxylamin sind ebenfalls Amidoxime dargestellt worden /434/ (S.69 ). Auch N-Cyan-

N-Cyan-amidoxime 62 cyclisieren meist spontan zu 5-Ami-

oxadiazolen /331/.





## 7.1.2 Aufbau der Amidoximgruppierung mit Hilfe von [illegible]

[illegible] der bekannten Synthesewege für Amidoxime [illegible] die Bildung der Amidoximgruppierung entweder durch Addition von Hydroxylamin an eine Kohlenstoff-Stickstoff-Mehrfachbindung bzw. -[illegible], oder durch Reaktion [illegible] am elektrophilen C-Atom von Imino-Verbindungen (Amidine, [illegible], Imidoester).

Die Nitrosierung von [illegible]methylen-Verbindungen ist eine [illegible] Möglichkeit zum Aufbau der Amidoximgruppierung. Die [illegible] zeigen, daß sich z.B. N-Acyl- (bzw. N-Äthoxycarbonyl-)-[illegible] und N-Acyl-amino-acetonitrile, deren [illegible]methylengruppe durch die benachbarte Carbonyl- bzw. Nitrilgruppe besonders aktiviert ist, durch Umsetzung mit Nitrosierungsmitteln in die N-Acyl-amidoxime 64 überführen lassen.

[illegible] zu 1.2.4-Oxadiazolen weiter[illegible] (100,101,103-1[illegible]) (vgl. S.[illegible]). Als Zwischenverbindungen treten vermutlich N-Nitroso-Verbindungen 63 auf, [illegible] den angewandten Reaktionsbedingungen zu den N-[illegible]

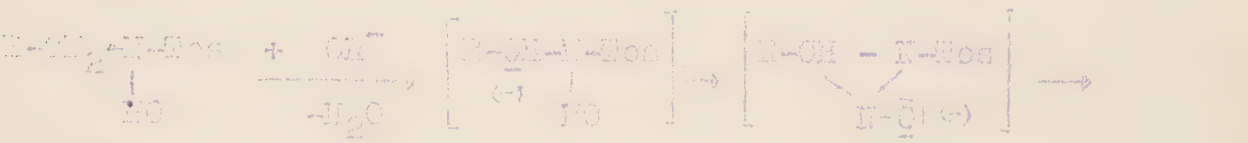
$$[illegible] \quad R^1 - CH_2 - \underset{NO}{N} - COR^2 \longrightarrow R^1 - \underset{N-OH}{\overset{\|}{C}} - NH - COR^2$$

[illegible] 63 [illegible] 64

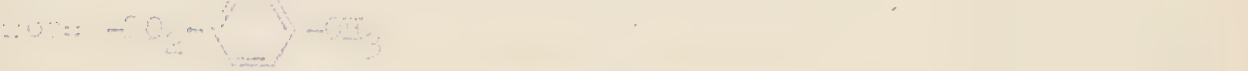
$R^1$ = C≡N, $CH_3$, Aryl-CO

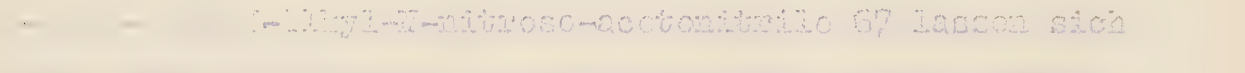
$R^2$ = Alkyl, Aryl, Alkoxy

Die durch Hydrolyse von N-Tosylamino-Derivaten (N-Tosyl-α-amino-acetophenon, N-Tosyl-amino-acetonitril, N-Tosyl-glycin-dimethylamid, N-Tosyl-glycin-äthylester) erhaltenen N-Hydroxy-harnstoffe 65 wurden unter den Einwirkung von Alkali ohne analoge Umlagerung, wobei die N-Tosyl-amidoxime gebildet wurden /37b/.



66





68

photoinduzierte Isomerisierungen von N-Nitroso-N,N-dialkyl-aminen zu Amidoximen sind bekannt /4,26,128,150, 191/.

Weg A

sich hierbei um eine intramolekulare Isomerisierung handelt (Weg A) und nicht um einen i n t e r molekularen

und Nitronyl (Weg B), konnte kürzlich von AMEROD /26/ anhand von cross-over-Versuchen mit $^{15}N$- und D-markierte -N,N-dialkyl-aminen gezeigt werden.

Amidoxime aus Hydroximinoverbindungen

Diese Synthesemethoden für Amidoxime basieren auf der Umsetzung von Verbindungen, die bereits eine Hydroximinogruppe en, z.B. Hydroximsäure-Derivate oder Oxime.

### 1.1.1 Synthesen aus Hydroximsäurechloriden und Hydrazinderivaten

Imidoylchloride reagieren mit Ammoniak oder primären und sekundären Aminen zu Amidoximen (S.119).

Aromatische Sulfonylharnstoffe setzen sich mit O-Benzoyl-N-alkyl-hydroximsäurechloriden zu O-Benzoyl-N-sulfonyl-amidoximen um /1,2/. Nach eigenen Untersuchungen entstehen durch Erhitzen von Sulfonylharnstoffen mit O-Benzoyl-formhydroximsäurechloriden - vermutlich infolge einer Beckmann-Umlagerung von intermediär entstehenden O-Benzoyl-N-acyl-amidoximen - die N-Benzoyl-N'-acyl-harnstoffe (S.124) /98/[1].

Sulfonylharnstoffe reagieren mit elementarem Ammoniak ebenfalls in Sulfolane über /494/.

[1] Vgl. auch die Umsetzung von O-Acetyl-formhydroximsäurechlorid mit substituierten Ureen in Gegenwart von Pyridin, wobei nicht Amidoxime, sondern N-Acetyl-N'-aryl-ureen entstehen /258/.

2.1.3.2 Reduktion von Nitrosäuren und Hydroxamsäurechloriden

[illegible] ist auch die Reduktion von Nitrosäuren oder [illegible] zur Darstellung von [illegible] ge-[illegible]. [illegible] läßt sich durch katalytische Hydrierung [illegible] (70) das Adipinsäure-[illegible] (71 /[illegible]/) und durch Reduktion von Benzhydroxyl-

70 71

[illegible] (72) [illegible] des Benzamidin erhalten [illegible].

72

2.1.3.3 Hofmann-Abbau von α-Pyrrolidino-carbonsäureamiden

[illegible]

[illegible]

[illegible] /16[illegible]/:

7

a

weil das ...orin die wenig stabile 1.2.4-Oxadiazol-1-carbonsäure /174/ (S.301).
Bei der Benzoylierung von 1-Hydroxyimino-... tritt eine Ringspaltung ein, wobei das O-Acyl-3-amino-propionamidoxim-derivat 74 gebildet wird /264/[1].

2.1.4 Amidine aus Verbindungen mit C-N-Doppelbindung (außer Hydroxamino-derivaten)

2.1.4.1 Reaktion von Nitrilchloriden mit Ammoniak und Aminen

Die früher vertretene Ansicht, daß Nitriloxide nicht mit Ammoniak oder Aminen reagieren /346/, wurde bereits von WERNER und Mitarb. /347/ widerlegt, die α-Hydroximino-phenylacetonitriloxide /55/ und Hydroximino-malonsäure-mononitriloxid /55/ mit Aminen zu Amidoximen umsetzen konnten. Diese Ergebnisse blieben allerdings lange Zeit nahezu unbeachtet, offenbar wegen der unklaren Struktur der Ausgangsverbindungen. Inzwischen ist die Allgemeingültigkeit dieser Reaktion während der Umsetzung zahlreicher Nitriloxide mit ...

1) Über die Darstellung weiterer O-Acyl-amidoxime s. S. 245, 252.

Ammoniak oder primären und sekundären Aminen[1] offenkundig geworden /8,36,137,223,237,542,531,583,624,769a/. Erleichtert wurden die Untersuchungen auch durch die Verwendung sterisch gehinderter Nitriloxide /283,284,289,293/, bei denen im Gegensatz zu sonstigen Nitriloxiden keine oder eine verzögerte Dimerisation zu Furoxanen (S.304) eintritt und die deshalb für Untersuchungen ihres chemischen Verhal-

$$R-C\equiv N\rightarrow O \longleftrightarrow R-\overset{(+)}{C}=N-\overset{(-)}{\underline{O}}| \quad \underline{HN-R(R}$$

Die Umsetzung läßt sich als eine 1.3-dipolare Addition[2] auffassen, wobei sich das nukleophile Aminstickstoffatom an das positivierte C-Atom des Nitriloxides, das Proton an den Nitriloxid-Sauerstoff anlagert.

igten, daß es sich hierbei um keine einfache Reaktion zweiter Ordnung handelt, sondern daß sich mehrere

reagieren zu den wenig beständigen

Die Reaktion ist nur ein Spezialfall weiterer 1.3-Additionen vom Typ $R-C\equiv N\rightarrow O + HX \rightarrow R-\underset{X}{C}=N-OH$ /279/.

Wegen der Instabilität der meisten Nitrilchloride werden besser die leichter zu handhabenden Hydroximsäurechloride eingesetzt, die unter der Einwirkung von Basen leicht HCl abspalten und in Nitrilchloride übergehen.(Auch eine direkte Substitution des Halogens durch die Aminogruppierung ist möglich). Die Methode in Amidoxime besitzt kaum präparative Bedeutung, da in allgemeinen die Ausbeuten an Amidoximen wegen der als Nebenreaktionen ablaufenden Furoxanbildung nicht sehr hoch sind.

Die Umsetzung von n-Butylamin mit Nitrilchloriden erfolgt allerdings schnell und vollständig, so daß sie zur volumetrischen Bestimmung von Nitrilchloriden bei kinetischen Untersuchungen be-

Terephthalsäure-bis-nitrilchlorid liefert mit alkoholischem Ammoniak nur

mit p-Phenylendiamin

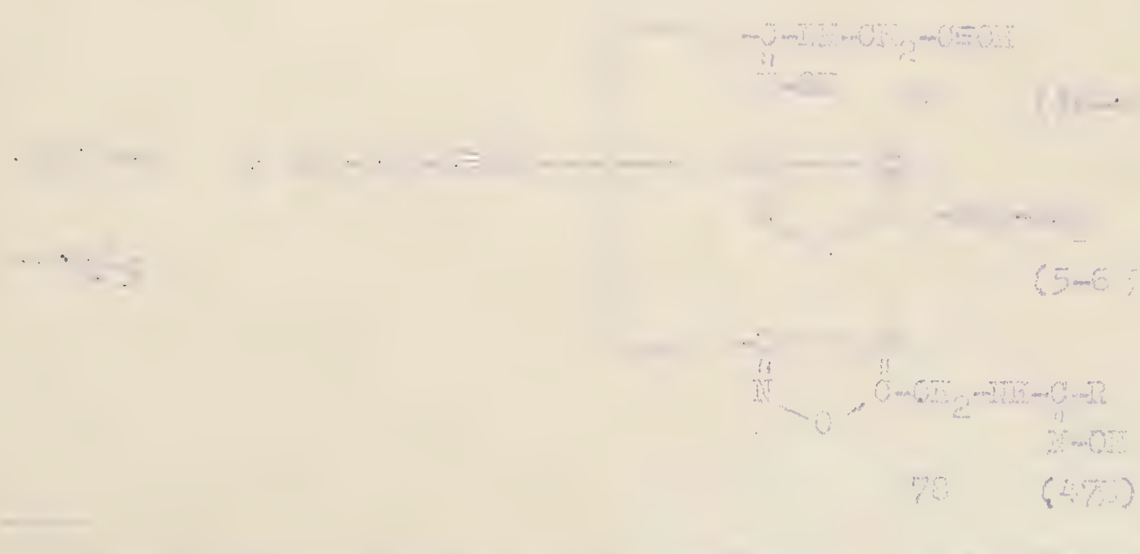
Poly-amidoximen 75, welche mit zahlreichen Übergangsmetallen Chelate bilden /279/.

91/, mit o-Phenylendiamin zu 2,3-Di-

[illegible] wurde die Reaktion von Nitriloxiden zu Amidoximen zur Klärung von Strukturfragen, z.B. bei syn-amphi-[illegible] [illegible]-glyoxim ausgenutzt. So entsteht bei [illegible] von Ammoniak an α-[illegible]-α-phenyl-[illegible] ausschließlich das amphi-Isomere 75 /240/[1].

75

[illegible], die als weiteres Reaktionszentrum eine dipolarophile Doppelbindung enthalten, vermögen mit Nitriloxiden sowohl zu Amidoximen (1.3-Addition) als auch zu den Produkten der 1.3-dipolaren Cycloaddition zu reagieren. Beispielsweise entstehen aus Benzonitriloxid und Propargylamin drei Verb[illegible], unter denen sich die Amidoxime 77 und 78 als Produkte [illegible] Addition bevorzugt bilden /137/.

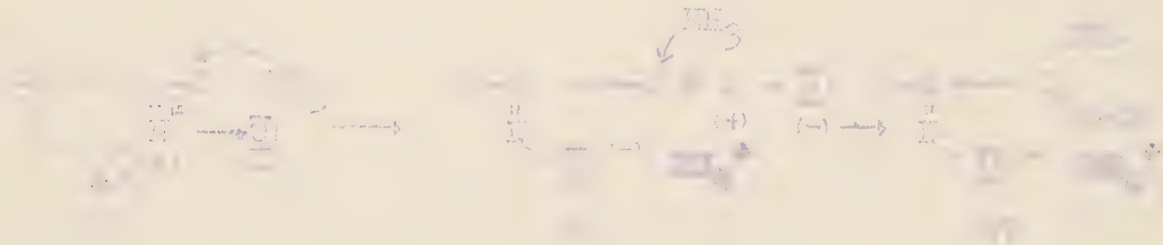


(5-6 %)

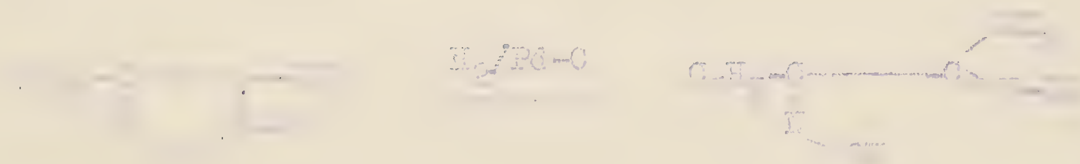
78 (47%)

### [illegible] Synthese aus Furoxanen

Ähnlich wie die Reaktion von Nitriloxiden mit Ammoniak oder Aminen zu Amidoximen ist die Umsetzung von Furoxanen (1.2.5-Oxdiazol-2-oxiden), den Dimerisationsprodukten der Nitriloxide, mit Ammoniak (oder Aminen) /457/[1], wobei ebenfalls Amidoxime gebildet werden. Offenbar erfolgt unter der Einwirkung des Ammoniaks zunächst Ringöffnung des Furoxans 79 zum Nitriloxid-oxim 80, welches mit weiterem Ammoniak zum amphi-Amino-glyoxim 81 weiterreagiert /240/.



[illegible] erwähnt.

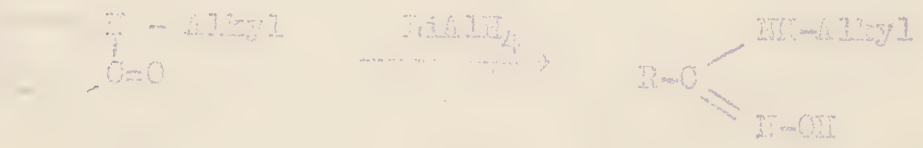


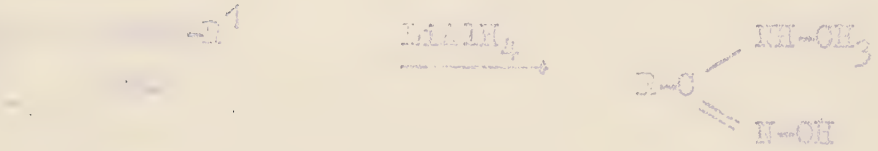

---

1) [illegible] in Lit. 457, S. 162.

2.1.4.3 Reduktion von 1.2.4-Oxadiazolen

Auch 1.2.4-Oxadiazole, in denen ebenfalls eine C-N-O-Gruppierung vorhanden ist, lassen sich durch Reduktion in Amidoxime überführen. So wird das 4-Alkyl-3-phenyl-$\Delta^2$-1.2.4-oxadiazolinon-(5) 82 mit $LiAlH_4$ zu N-Alkyl-benzamidoxim 83 reduziert /11,601/. Aus den N-Acyl-Derivaten 84 bildet sich N-Methyl-benzamidoxim 85 /11/[1)]

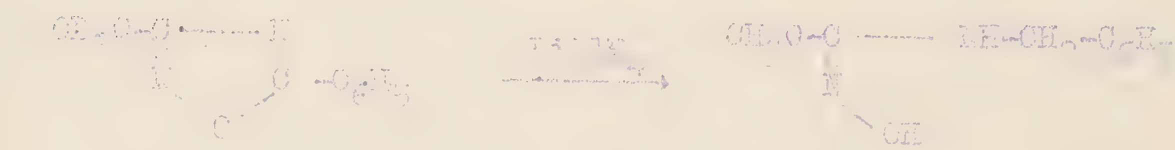




n dazu tritt bei der katalytischen Hydrierung von
agen des Typs 82 und 84 eine Hydrogenolyse der N-O-
ein, wobei N-Alkyl- bzw. N-Acyl-Benzamidine entstehen

rid erfolgt eine reduktive Abspaltung des
er Oxadiazolring intakt bleibt /11/.

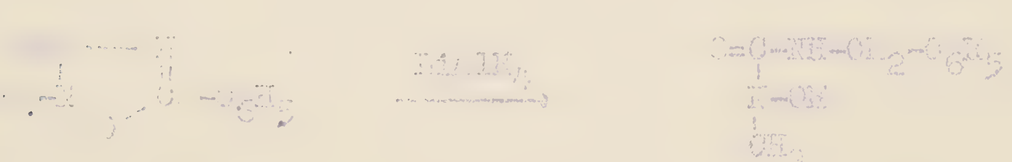
Durch Reduktion von 3-Methoxy-5-phenyl-1.2.4-oxadiazol 85 mit LiAlH$_4$ bildet sich das C-Methoxy-N-benzyl-formamidoxim [illegible]



86 87

3.5-Diaryl(bzw.-alkyl)-1.2.4-oxadiazole verhalten sich bei der [illegible] substituierte Amidoxime über /634,635/.

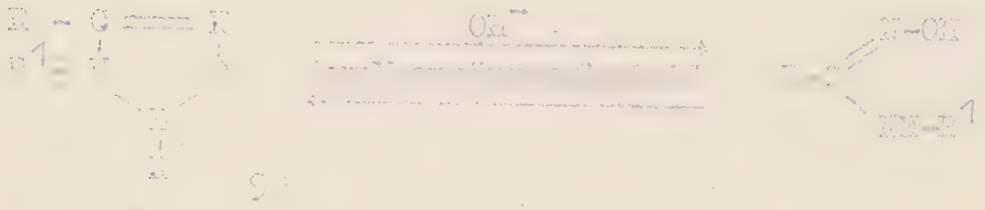
Das am [illegible] 4-Methyl-3-phenyl-$\Delta^4$-1,2,4-oxadiazolinon-(5) [illegible] mit LiAlH$_4$ zu N-Benzyl-N'-hydroxy-N'-methyl-isoharnstoff [illegible], einer Verbindung ohne Amidoximstruktur, reduziert [illegible]

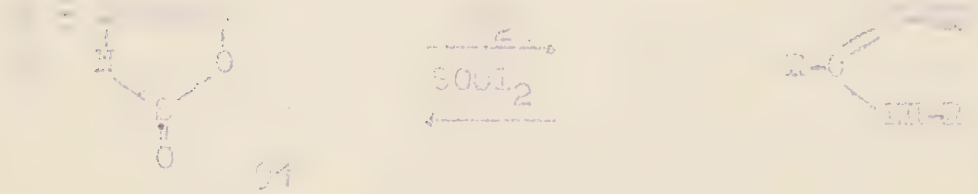


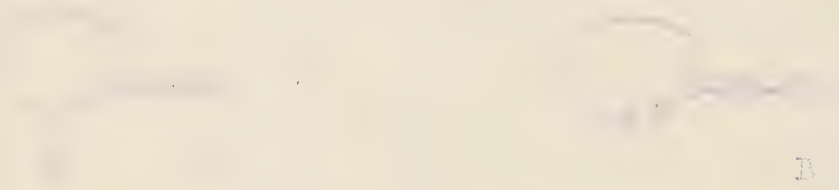
88 89

[illegible] Hydrolyse von N,O,B- und S,O,N-Heterocyclen

[illegible] (3.4-Diaryl)-4.5-dihydro-1.3.5.2-oxadiazaborole [illegible] -1.2.3.5-oxathiadiazol-2-oxide 91 gehen [illegible] lyse in Amidoxime bzw. N-substituierte Amidoxime







amidchloriden oder Hydroximsäurechloriden mit zum Ringschluß geeigneten Reaktionspartnern).

2. Umsetzung von bifunktionellen Nitriloxiden mit Diaminen oder Amino-alkoholen, Aminophenolen und -thiophenolen unter Cyclisierung. Die Bildung der Hydroxyiminogruppe erfolgt hierbei erst während der Cyclisierung.

[illegible] Nachträgliche Einführung der Hydroxyiminogruppe in N-Heterocyclen, z.B. durch Umsetzung mit Hydroxylamin oder [illegible].

4. Rec[illegible]isierung von aminosubstituierten heterocyclischen [illegible]

2.2.1 Cyclisierung von Hydroxyimino-Verbindungen

[illegible].1 Intramolekulare[1] Cyclisierung von [illegible]

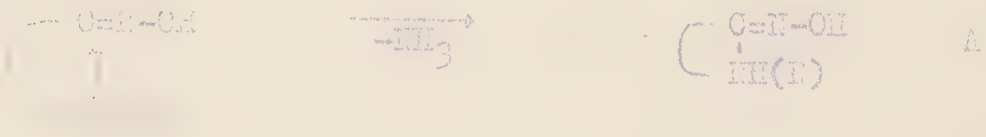
[illegible]

[illegible]chen Amidoxime synthetisiert worden. Die acyclischen [illegible] werden hierbei meist aus Nitrilen und Hydroxylamin [illegible]

[illegible] Unterteilung in intramolekulare und intermolekulare [illegible] reaktionen trägt formalen Charakter und [illegible] der besseren Übersicht vorgenommen. In der [illegible] intermolekulare Cyclisierung (2.2.1.2) [illegible] einstufenreaktion ablaufen, sondern es wer[illegible] Kondensationsprodukte als Zwischenstufen ent[illegible] intramolekular" cyclisieren.

gebildet, ohne daß eine Isolierung erfolgt.

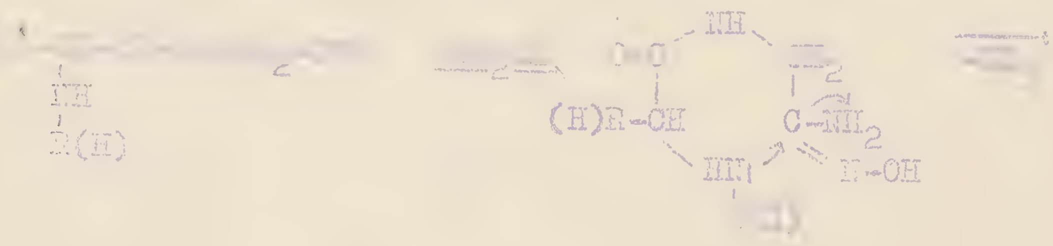
Bei Amino-amidoximen erfolgt die Cyclisierung durch einen nukleophilen Angriff des Aminostickstoffatoms auf das Amid-oximkohlenstoffatom unter Abspaltung von Ammoniak (Schema A):



So geht das aus C-(ω-Aminopropyl)-malonsäurehalbnitril (δ-Amino-α-cyan-capronsäure)[1] und Hydroxylamin intermediär entstehende Amidoxim 92 unter Austritt von Ammoniak in die 2-Hydroximino-piperidin-3-carbonsäure 93 über, die unschließend Kohlendioxid abspaltet, wobei 2-Hydroximino-piperidin 94 gebildet wird /575/.

ie 1,4,5,6-Tetrahydro-nicotinsäureamid

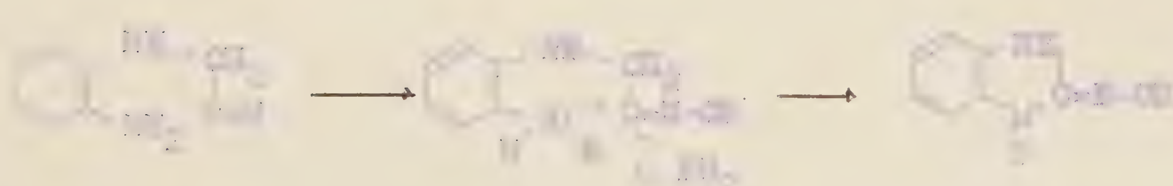
Die aus N-(Aminoacyl)-amino-acetonitrilen mit $NH_2OH$ entstehenden N-(Aminoacyl)-amino-acetamidoxime 95 cyclisieren analog zu 5-Hydroximino-2-oxo-piperazinen 96 /691/:



96

[illegible]

[illegible] Ringschluß des aus N-Cyan-methyl-o-phenylen[illegible] OH erhältlichen C-(o-Aminophenylamino)-form[illegible] 8 907/ ist ein weiteres Beispiel für Synthese[illegible],



97 98

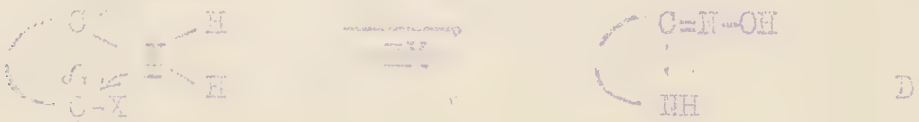
[illegible]-dicarbonsäure-bis-amidoxime, die durch Umsetzung von Dinitrilen mit $NH_2OH$ im Molverhältnis 1:2 entstehen, lassen sich ebenfalls unter Ammoniakabspaltung in cyclische Amidoxime überführen (Schema 3):

3

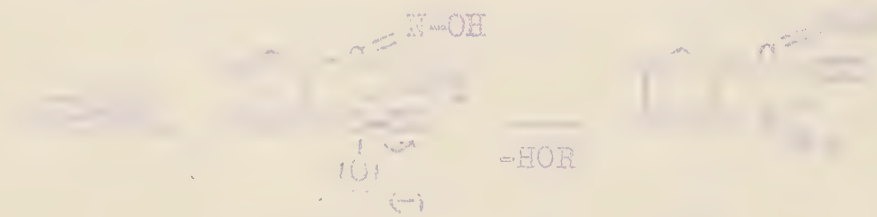
Nach diesem Syntheseschema sind einige N,N'-Dihydroximino-N-heterocyclen, z.B. das 2,5-Dihydroximino-pyrrolidin [illegible] (A = B = $-(CH_2)_2-$) /[illegible]/, das 1,3-Dihydroximino-isoindolin /[illegible]/ (A–B = [illegible]), das 1,3-Dihydroximino-1,2,3,4-isochinolin /41/ (A–B = [illegible] $CH_2$), sowie das 2,6-Dihydroximino-piperazin /40,41/ (A–B = $-CH_2-NH(?)-CH_2-$) synthetisiert worden.

Auch Dicarbonsäure-amid-amidoxime wie das aus β-Cyan-propionamid (Bernsteinsäure-amid-nitril) und das aus Cyan-butyramid ([illegible]säure-amid-nitril) und $NH_2OH$ zugänglich Bernstein[illegible] bzw. Glutarsäure-amid-amidoxim können unter [illegible] in cyclische Amidoxime, 5-Hydroximino-pyrrolidin-(2) [illegible] [illegible]ximino-piperidinon-(2) /[illegible]/ übergehen (Schema [illegible] $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$), wobei das gegenüber dem Oxim-C [illegible] Carbonyl-C einem nukleophilen Angriff [illegible] Amidoximgruppierung ausgesetzt ist, die [illegible] [illegible] und [illegible] Ammoniakabspaltung an dem [illegible]

Der Ringschluß weiterer Amidoxime mit Substituenten mit elektrophilen C-Atom erfolgt in analoger Weise unter Einbeziehung der Amidoxim-$NH_2$-Gruppe bei der Ringbildung (Schema D).

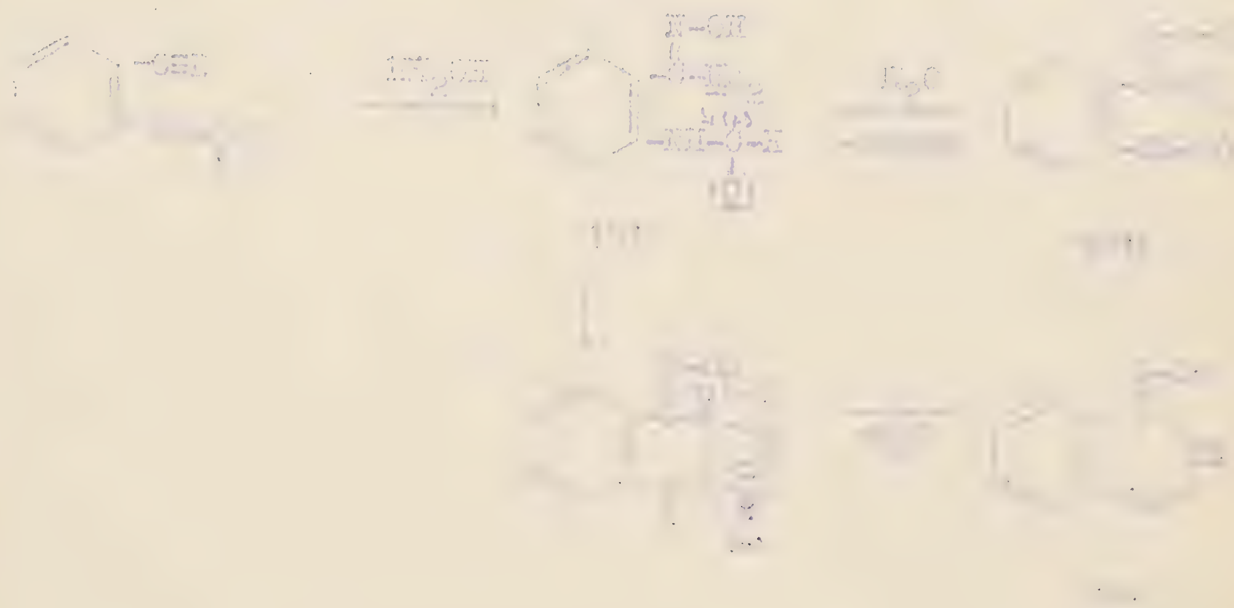


So cyclisiert das aus Phthalsäuredester-nitril und $NH_2OH$ vom Alkohol zum 3-Hydroximino-isoindolinon-(1) 100 /



99

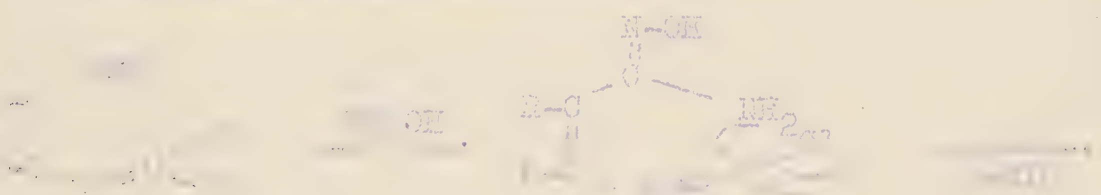
ylamin oder durch partielle Verseifung aus o-Form



... -2.4.6-... ...-(2.5)-... ...

... ...

...-(1.3)-yl-formamidoxims 103 ist ein Beispiel für ... unter HCl-Eliminierung ablaufende Bildung eines cycli... ...idoxims nach ...thesesschema D:

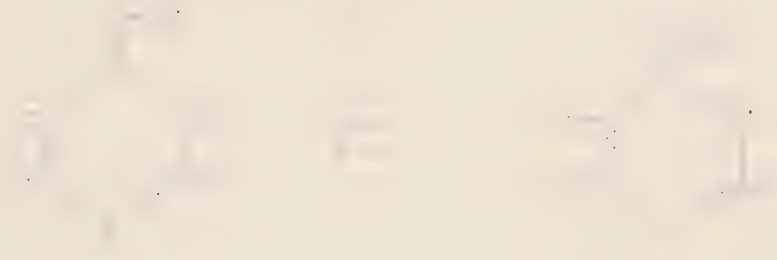


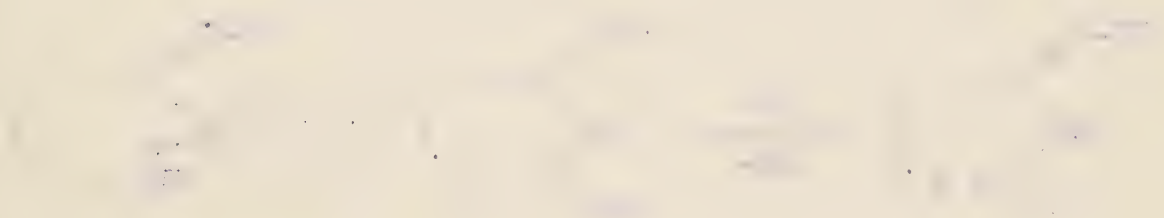
103

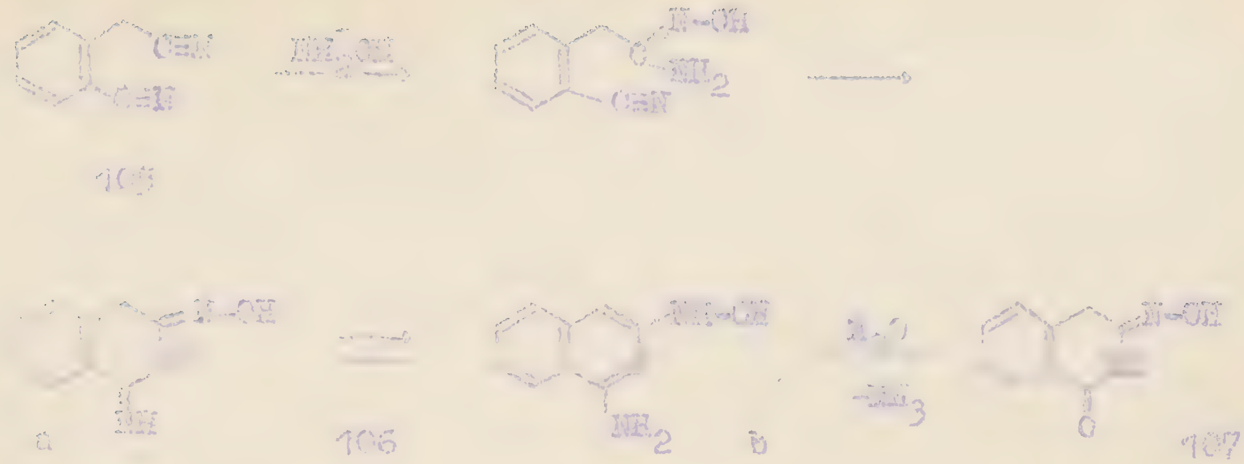
---

...ungsmöglichkeiten von o-Acylamino-... ...he S. 195.

...ten liegt das Gleichgewicht zwischen ...-Form weitgehend auf seiten ... auch Fußnote S. 89.







105, 106, 107

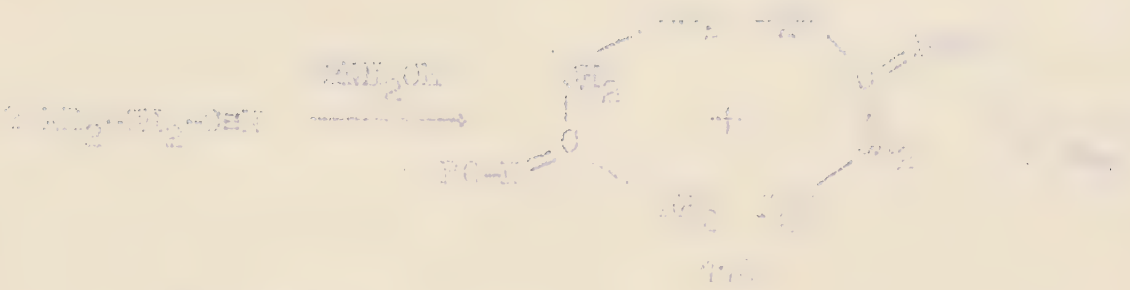
[illegible] in eigenen Arbeiten durchgeführten Cyclisierung des [illegible] -oxamidoxims 108 zum 3-Phenyl-2-hydroxyimino-1.2-dihydro-chinoxalins 109 in Gegenwart verdünnter Säuren (Schema D) bleibt zum Unterschied zu den beschriebenen intramolekularen Ringschlußreaktionen A –E die Amidoximgruppierung unbeteiligt /95/.

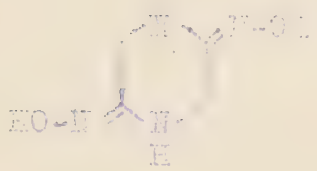
108, 109

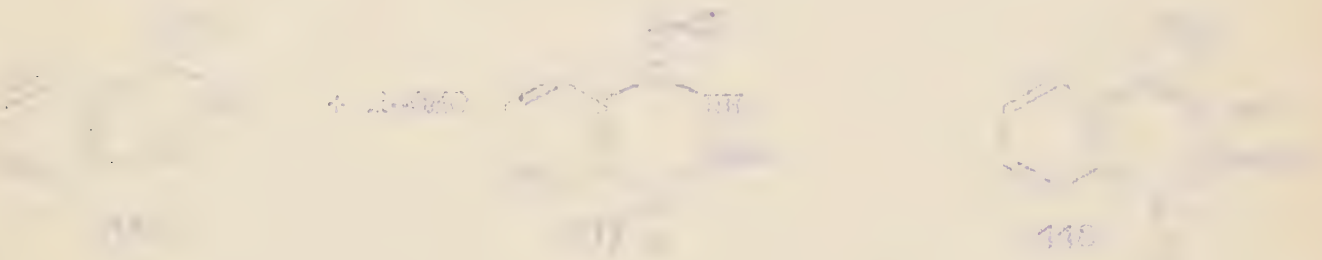
### 3.2.1.2 Intermolekulare Cyclisierung[1] von Amidoximen und Hydroximsäurechloriden

2.5-Dihydroxyimino-piperazin 111 entsteht durch Umsetzung von Acetonitril und Hydroxylamin, wobei 2 Moleküle des primär gebildeten Amino-acetamidoxims 110 unter Ammoniakaustritt cyclisieren /41/.
Amino-Acetamidoxim-Derivate lassen sich auch durch intermolekulare Kondensation mit Diketonen oder Aldehyden zu cyclischen

1) Vergl. Fußnote S. 76







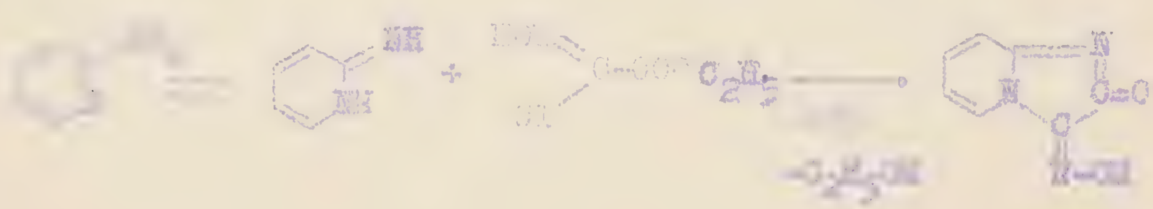
n von 2-Äthoxy-1,3-di-p-tolyl-guanidin 119,

stoff-Derivat, mit Oxalylchlorid hat oben-

12.1

-imino-pyridin bei Raumtemperatur unter Abspaltung von [illegible] Äthanol ebenfalls zu einer Verbindung mit cyclischer [illegible] Struktur, [illegible] 2-[illegible]

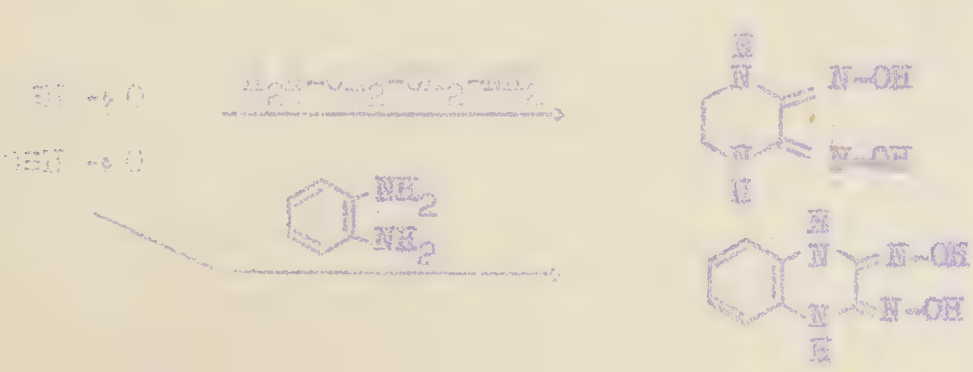
[1.2-c] pyridin 122 /463 [illegible]/.



122

## [illegible] Reaktion von vicinalen Diaminen, o-Amino-phenolen und o-Amino-thiophenolen mit Bis-nitriloxiden

In Analogie zur Bildung von acyclischen Amidoximen durch 1.3-Addition von Ammoniak oder Aminen an Nitriloxide (S. 67) läßt sich das aus Oxalsäure-bis-hydroximsäurechlorid darstellbare Oxal-bis-nitriloxid mit aliphatischen und aromatischen 1.2-Diaminen zu cyclischen Amidoximen umsetzen. Aus Äthylendiamin entsteht hierbei in geringer Ausbeute das 2.3-Dihydroximino-piperazin 123 /294/, aus o-Phenylendiamin in guten Ausbeuten das 2.3-Dihydroximino-1.2.3.4-tetrahydro-chinoxalin 124 /10,294/. Ganz entsprechend bildet sich aus 1.2-Diamino-



123

124

... bildet sich das 2.3-Dihydroximino-1.2.3.4-tetrahydro-benzo [g] chinoxalin /40/. o-Amino-phenol bzw. o-Amino-thio-phenol reagieren analog zu 2.3-Dihydroximino-2.3-dihydro-1.4-benzoxazin bzw. -benzthiazin 125 /40/.

X = O, S

125

## 1.4.3 Einführung der Hydroximinogruppe in N-Heterocyclen

### 1.4.3.1 Umsetzung von halogensubstituierten Heterocyclen mit Hydroxylamin

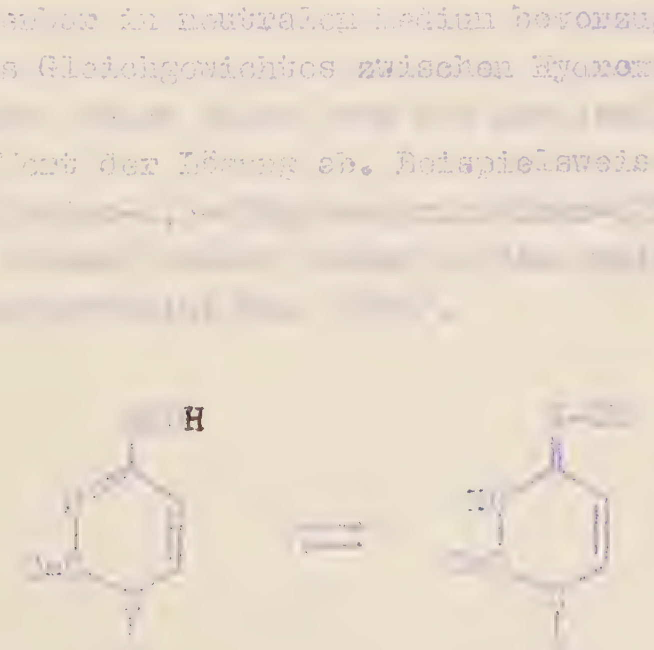
Heterocyclen, die in α-Stellung zum Ringstickstoff halogensubstituiert sind, lassen sich durch Umsetzung mit Hydroxylamin in Hydroximino-1.2-dihydro-chinoxaline bzw. in die tautomeren Hydroxylamino-Derivate überführen.

So zeigen eigene Untersuchungen, daß die aus Hydroximsäurechloriden oder -amiden und o-Phenylendiamin dargestellten 2-Hydroximino-1.2-dihydro-chinoxaline 121 (S.180) auch durch Umsetzung von 2-Brom(chlor)-chinoxalinen mit $NH_2OH$ darstellbar sind.

... wurden das 6-Hydroxylamino-uracil[1] /195,246/, 6-Hydroxylamino-purine /147,236,248-250,252/, deren Ribonucleoside [illegible] /195,251,254/, die teilweise als Antimetabolite [illegible] von Bedeutung sind /4[illegible]/, das [illegible]-(β-D-ribofuranosyl)-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine /[illegible]/ sowie das 2-Hydroxylamino-5-nitropyridin /772/ aus den entsprechenden Chlor-Derivaten synthetisiert. Die Umsetzungen werden durch Zugabe katalytischer Mengen Hydroxylamin-hydrochlorid oft beschleunigt /249/. Auch der Austausch [illegible] durch die Hydroxylaminogruppe ist bekannt. So entsteht aus 2-[illegible]-purinen und Hydroxylamin die 2-Hydroxyl[illegible] /25[illegible]/.

[illegible]

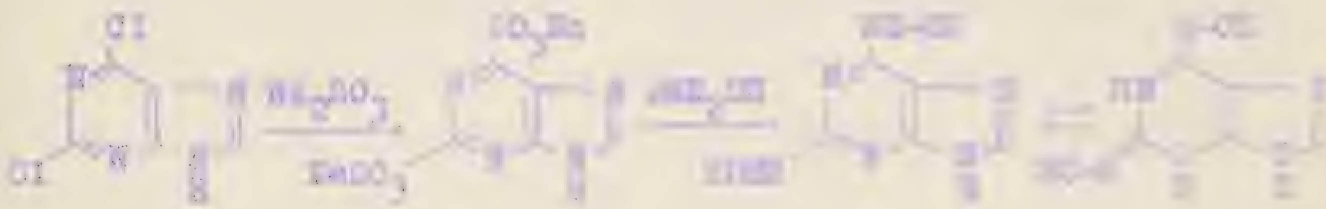
[illegible] vaten wird im allgemeinen die Hydroxylamino-Form angegeben, die offenbar in neutralem Medium bevorzugt vorliegt. Die Lage des Gleichgewichtes zwischen Hydroxyimino- und Hydroxylamino-[illegible] [illegible] $p_H$-Wert der Lösung ab. Beispielsweise geht das 4-[illegible]



A B

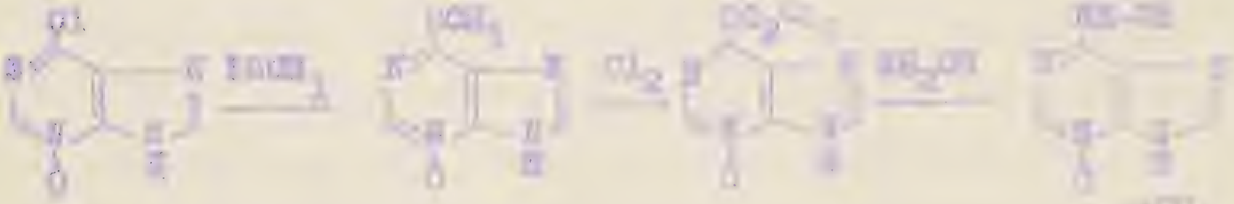
### 2.2.5.2 Umsetzung heterocyclischer Sulfonsäuren, Sulfonyl- und Alkylmercapto-Verbindungen mit Hydroxylamin

Für die Synthese von Hydroxylamino-purinen ist es mitunter günstiger, die Chlorpurine nicht direkt mit Hydroxylamin umzusetzen, sondern zunächst durch Reaktion mit Natriumsulfit in die entsprechenden Sulfonate zu überführen, da diese mit Hydroxylamin leichter reagieren. Nach dieser Methode wird z.B. das 2.6-Dihydroxylamino-purin erhalten /250/.



126

Auch die Umwandlung des 6-Chlor-purin-3-oxids über die Stufen des 6-Methylmercapto- und des 6-Methylsulfonyl-purins zu 6-Hydroxylaminopurin 127 ist durchgeführt worden /247/.



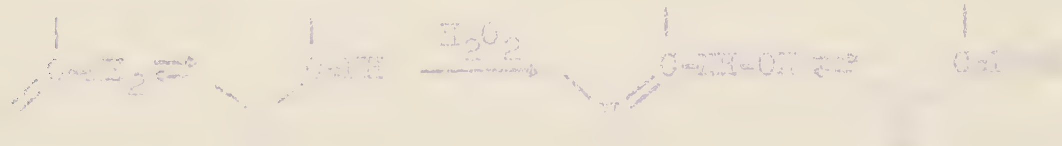
127

[illegible] bzw. 6-Benzylmercaptopurine [illegible] mit Hydroxylamin in Gegenwart katalytischer Mengen [illegible] Hydroxylamin-hydrochlorid umgesetzt, [illegible] quantitativer Ausbeute die entsprechenden 6-Hydroxylamino-purine erhalten /248/.

Die Umsetzung eines cyclischen Thioamids, des Tetrahydro-[illegible] in ein cyclisches Amidoxim [illegible]

128 129

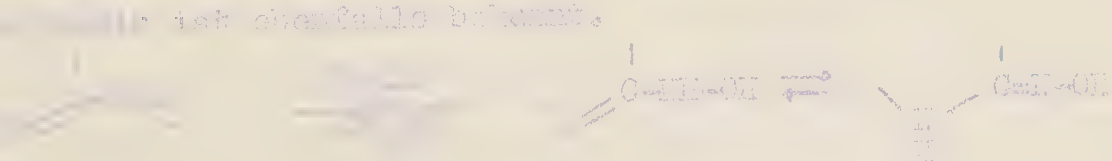
Analog wird das 3-Hydroxyimino-isoindolinon-(1) /2[illegible]/ aus 3-Imino-isoindolinon-(1) und das 2-Hydroxyimino-1,2-dihydro-chinoxalin /3[illegible]/ aus 2-Amino-chinoxalin dargestellt worden. Ein Spezialfall der Umwandlung eines cyclischen Amidins in ein cyclisches Amidoxim besteht in der Oxidation des Amidins [illegible]



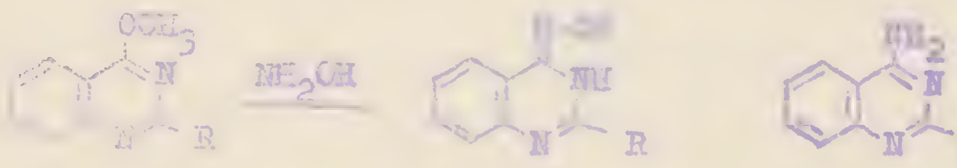
[illegible] dieser Methode wurden 2,4,5-substituierte 6-Amino-pyrimidine in die entsprechenden 6-Hydroxylamino-pyrimidine ([illegible]ino-1,6-dihydro-pyrimidine) übergeführt /246/.

Umsetzung von Alkoxy-Heterocyclen mit Hydroxylamin

[illegible]ese cyclischer Amidoxime durch Reaktion von Hetero[illegible]t am Ring-C-Atom [illegible] α-ständiger Methoxygruppe und [illegible] ist ebenfalls bekannt.



Während die durch Umsetzung von 4-Alkoxy-chinazolinen mit Hydroxylamin entstehenden Verbindungen zunächst als 4-Amino-chinazolin-3-oxide 133 angesehen wurden /3,363/ zeigten neuere Untersuchungen, daß sie die Struktur von 4-Hydroximino-3,4-dihydro-chinazolinen 132 besitzen /465/. Diese Synthesemethode, die in der Bildung cyclischer Amidoxime aus Imido-

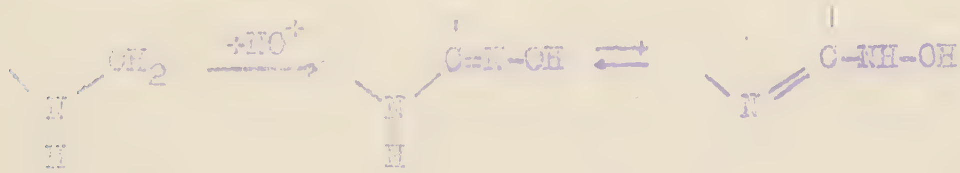


132 133

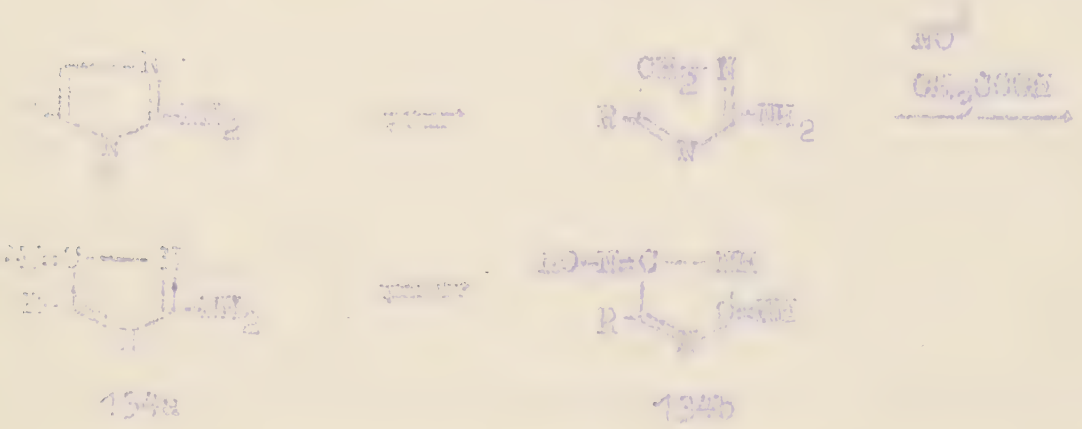
estern und Hydroxylamin ihre Parallele besitzt, ist bisher offenbar nur bei Chinazolinen angewandt worden.

## [illegible]

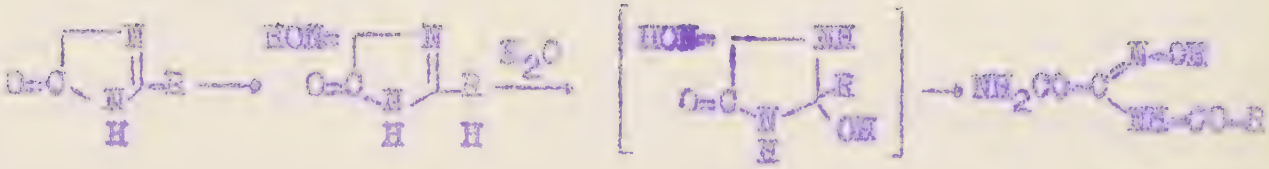
Durch Nitrosierung einer dem Ring-Stickstoff benachbarten $CH_2$-Gruppe läßt sich ebenfalls eine cyclische Amidoximgruppierung aufbauen.



Beispielsweise entstehen durch Reaktion von 4(5)-Phenyl-(oder alkyl) 2-amino-imidazolen mit Isoamylnitrit in Eisessig die 4(5)-substituierten 2-Amino-5(4)-hydroximino-5(4) H-imidazole 134a /143/, deren tautomere Form 134b

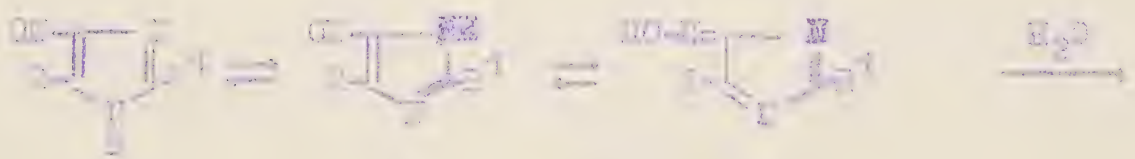


134a 134b



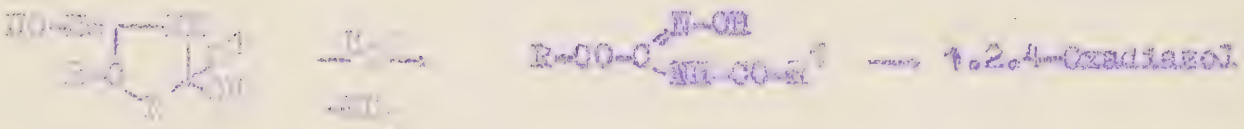
136 137 138

Das durch Wiederholung von 4,5(2,4)-Diphenyl-imidazol bzw. durch Reaktion von O-Benzoyl-formylessigsäurechlorid mit Benzamidin-hydrochlorid in Gegenwart von Pyridin /603/ entstehende 4(5)-Nitroso-2,5(2,4)-diphenyl-imidazol (39) /167-169/ (sowie auch das entsprechende 5-Methyl-Derivat /172/) besitzen, wie aus der isomeren (tautomeren) Hydroximinoform (a) deutlich wird, ebenfalls noch eine strukturelle Verwandtschaft zu den cyclischen Amidoximen, von denen sie sich allerdings in Hydrierungsgang unterscheiden. Durch Einwirkung von wässrigen Säuren entsteht jedoch ein zu 137 analoges



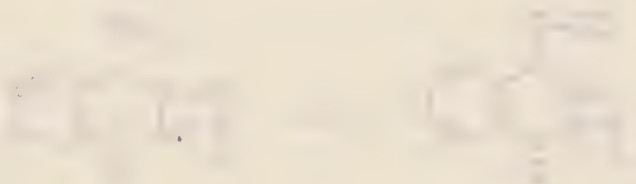
a b c

(3)



14 14a

cyclischen Isomeren 140, das über die Stufe des N-Acyl-amidoxims (14) leicht in ein 3-Acyl-1.2.4-oxadiazol übergeht (vgl. S.266) /11-172/.



Die Beschreibung der Synthesen mit Hydroxamsäurechloriden gliedert sich in

- Umsetzungen von Hydroxamsäurechloriden an acyclischen Verbindungen (4.1),
- Reduktion von Hydroxamsäurechloriden und Amidoximen unter spezieller Berücksichtigung der Synthese von 1-Phenyl-2-amino-äthanolen (4.2),
- Synthesen von heterocyclischen Verbindungen aus Hydroxamsäurechloriden und Amidoximen, spez. von Chinazolinen und 1.2.4-Oxadiazolen (5.0).

Weitere Reaktionen von Amidoximen an a c y c l i s c h e n Verbindungen werden nur erwähnt, wenn sie mit der Problematik der Zielstellung der eigenen präparativen Arbeiten eng zusammenhängen und für deren Verständnis wesentlich sind.
Im Übrigen sei auf die in der Literatur bereits vorhandenen Zusammenfassungen über Amidoxime verwiesen[1].
Die Reaktionen von O- und N-Acyl-amidoximen werden im Zusammenhang mit der Synthese von 1.2.4-Oxadiazolen behandelt (S.226,259).
Die Umsetzungen weiterer Hydroxamsäurehalogenide, über die in der Literatur bisher nur vereinzelt berichtet wurde, werden bei den entsprechenden Reaktionen der Hydroxamsäurechloride besprochen.

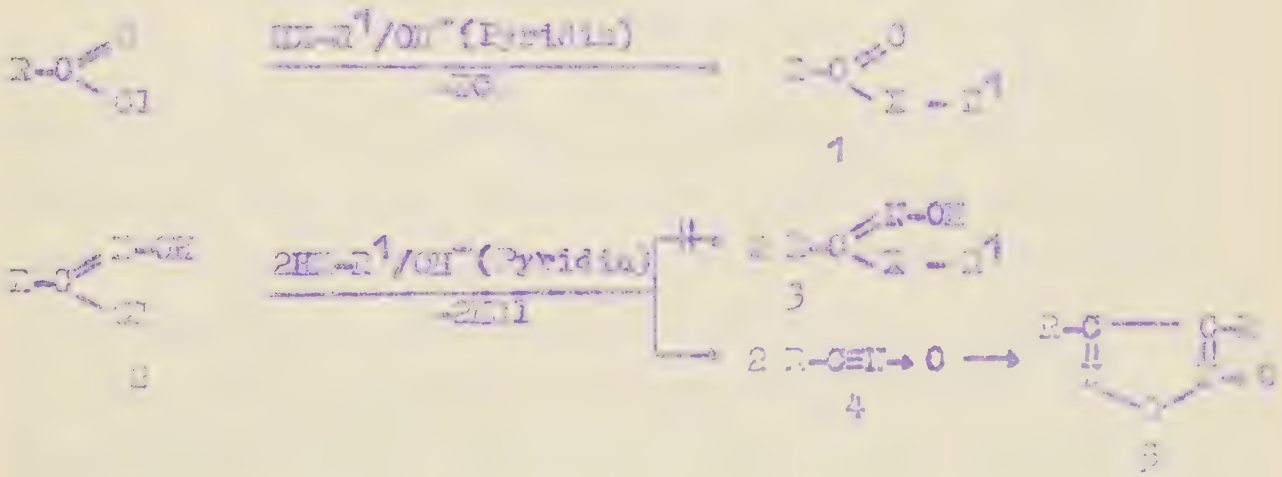
---

1) Vgl. Fußnote S. 9.

# 1.0 Umsetzungen von Hydroximsäurehalogeniden zu acyclischen Verbindungen

## 1.1 Allgemeines

Hydroximsäurechloride, die formal auch als Oxime der Carbonsäurechloride aufzufassen sind, unterscheiden sich in ihrer Reaktionsweise von Säurechloriden beträchtlich. Versucht man z.B. eine der Acylierung mit Säurechloriden in Gegenwart von Basen (Schotten-Baumann-Reaktion, Einhorn-Reaktion) entsprechende Umsetzung mit Hydroximsäurechloriden 2 durchzuführen, so erhält man in allgemeinen nicht das Acylderivat 1[1] entsprechende Hydroxamylderivat 3 nicht. Als Reaktionsprodukt entsteht vielmehr, meist mit quantitativer Ausbeute, ein 3,4-disubstituiertes 1,2,5-Oxadiazol-2-oxid (Furoxan) 5.



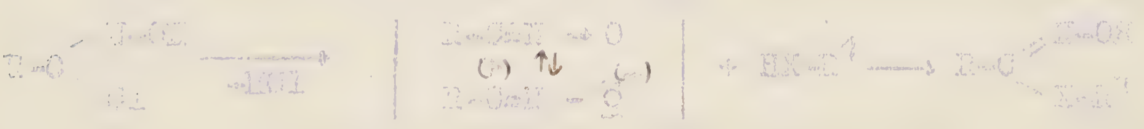
Eine Erklärung für dieses Verhalten ist darin zu suchen, daß aus dem Hydroximsäurechlorid in Gegenwart von Basen bevorzugt

---

1) Aus Gründen einer besseren Übersicht wird in den Hauptkapiteln mit der Bezeichnung der Verbindungen neu begonnen.

HCl-Abspaltung wird und das gebildete Nitriloxid 4 meist außerordentlich schnell dimerisiert. Diese Dimerisierungsreaktion ist in Gegenwart von Basen stärker gegenüber der nucleophilen Substitution [illegible] bevorzugte Reaktionsweise der aus [illegible] (O-unsubstituierten) Hydroxamsäurechloriden [illegible] charakteristisch.

Dennoch lassen sich bei geeigneter Reaktionsführung Hydroxamyl-Derivate vom Typ 2 erhalten. Allerdings trägt die Ähnlichkeit von Substitutionsreaktionen an Hydroxamsäurechloriden im Vergleich zu denen bei Carbonsäurechloriden meist nur formalen Charakter. So gibt es Hinweise, daß bei der Bildung von 3 in einigen Fällen zunächst ein Nitriloxid entsteht, welches anschließend in einer 1.3-Addition[1] mit dem nukleophilen Reaktionspartner weiterreagiert. Für diese Annahme spricht z.B.,



daß bei derartigen Reaktionen oft Furoxane als Nebenprodukte entstehen und daß die gleichen Reaktionsprodukte fast immer auch erhalten werden können, wenn aus den Hydroxamsäurechloriden zunächst die Nitriloxide hergestellt und anschließend mit den entsprechenden Nukleophilen umgesetzt werden[2].

Diese Reaktionsfolge (Bildung des Nitriloxids, 1.3-Addition)

---

[1] Die 1.3-Addition an Nitriloxide ist besonders von GRUNDMANN untersucht worden /270,277,287,291/. Bei dieser Reaktion tritt ganz allgemein der nucleophile Teil X eines Reaktanten HX mit dem positivierten Kohlenstoff, das Proton mit dem Sauerstoff des Nitriloxids in Reaktion.

[2] Über anderweitige Nachweise von intermediär entstandenen Nitriloxiden siehe S. 242.

ist aber keinesfalls der einzige mögliche Mechanismus des Halogenaustausches bei Hydroximsäurechloriden. So sollte im Falle der Umsetzung von Nukleophilen mit O-alkylierten und O-acylierten Hydroximsäurechloriden, bei denen keine HCl-Abspaltung und Bildung von Nitriloxid stattfindet, eine direkte Substitution des Halogens erfolgen.
Für die Reaktion von O-Allyl-benzhydroximsäurechlorid mit Natriummethylat/Methanol in DMSO wird als Mechanismus eine Alkoholat-katalysierte Addition von Methanol an die C-N-Doppelbindung mit anschließender Eliminierung von Chlorwasserstoff angenommen /360/. Ein $SN_2$-Mechanismus, der bei der entsprechenden Reaktion eines Säurechlorids in Betracht zu ziehen ist, kann hier ausgeschlossen werden, da bei Einsatz des O-Allyl-benzhydroximsäure b r o m i d s kein wesentlicher Anstieg der Reaktionsgeschwindigkeit zu verzeichnen ist [360].

Bei den im folgenden beschriebenen Reaktionen der Hydroximsäurechloride ist - sofern es sich um Angaben aus der Literatur handelt - der Reaktionsmechanismus, z.B. auch das intermediäre Auftreten von Nitriloxiden, häufig ungeklärt. Auf einen möglichen Mechanismus wird jedoch im allgemeinen in der vorliegenden Arbeit hingewiesen. Eine endgültige Entscheidung zwischen den mitunter kontroversen Ansichten der Autoren hinsichtlich des Ablaufs der Reaktion soll und kann aber in diesen Fällen nicht getroffen werden. Das hauptsächliche Anlie-

1.0 Reihe von anderweitig mitunter schwer zugänglichen

1.1 Unterteilung[1] der beschriebenen Reaktionen erfolgt

a) Reaktionen unter Erhalt des Halogenatoms (Substitution an der Hydroximinogruppe) (1.2)

b) Substitution des Halogenatoms unter Erhalt der Hydroximinogruppe (1.3)

c) Reaktionen unter Elimination von HCl-Bildung von Nitrilchloriden und Folgeprodukten (1.4)

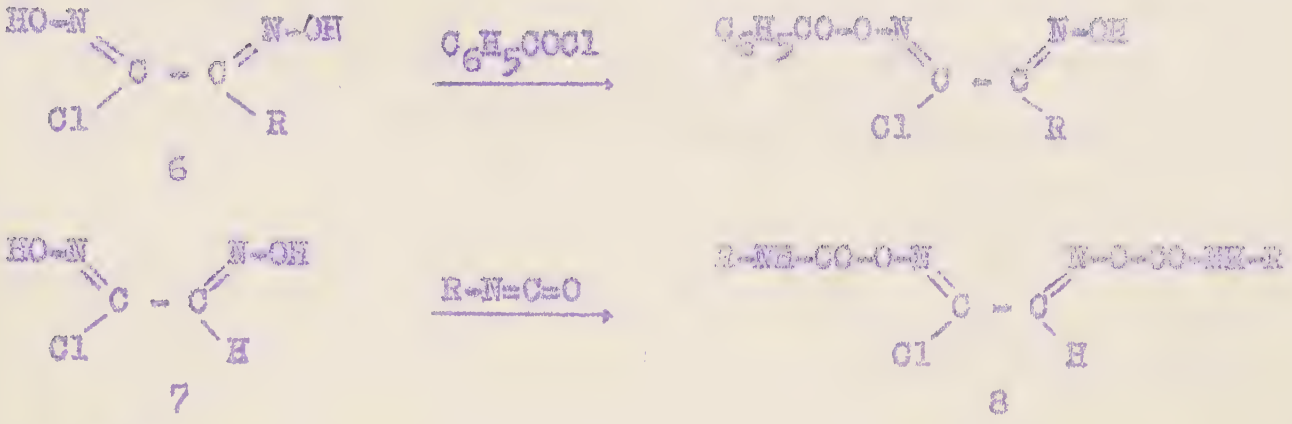
d) remotige Reaktionen (1.5).

## 1.2 Reaktionen unter Erhalt des Halogenatoms

### 1.2.1 Acylierung von Hydroximsäurechloriden

Durch Reaktion von Hydroximsäurechloriden mit Säurechloriden oder Anhydriden entstehen O-Acyl-Derivate /209,377,556,581/, von denen z.B. die O-Acyl-C-benzoyl-formhydroximsäurechloride im Rahmen eigener Untersuchungen als Zwischenverbindungen für die Synthese von O-Acyl-amidoximen dargestellt wurden. /96/. Chlorglyoxime 6 reagieren bei partieller Acylierung bevorzugt an der Hydroximylchloridgruppierung /25,539,541, 542,551/. Durch Umsetzung von Chlor-glyoxim 7 mit 2 Mol

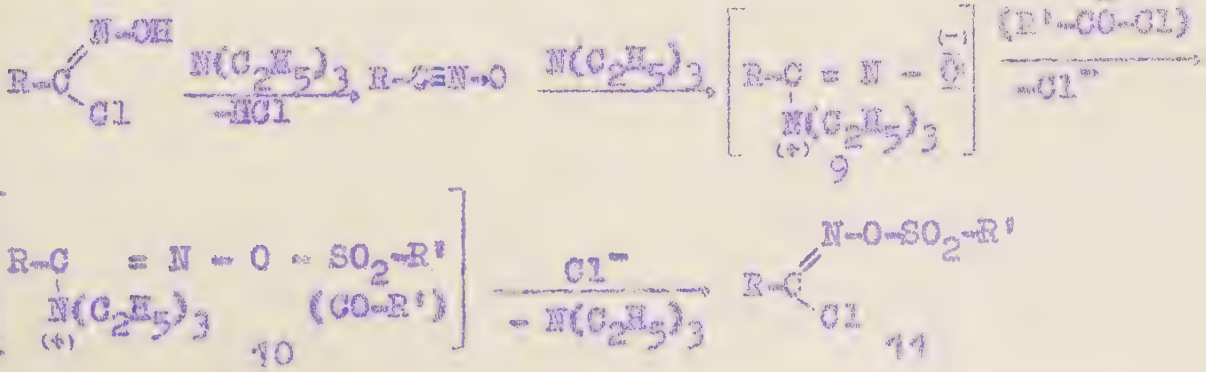
[1] ...maungen (vgl. c) aus auch ...ten Reaktionen nicht aus-



6 7 8

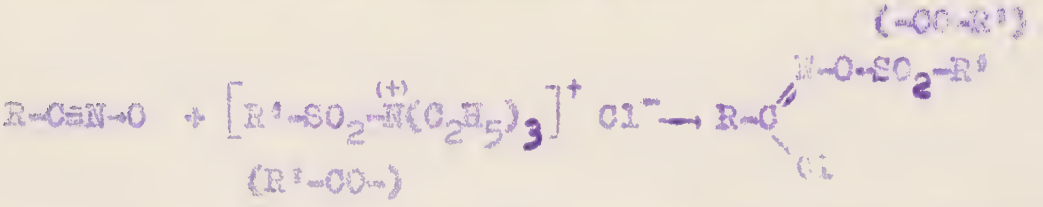
R= $C_6H_5$

Sofern die Acylierung der Hydroximsäurechloride in Abwesenheit von Basen erfolgt, kann eine direkte Substitution der Hydroximinogruppe ohne Nitriloxid als Zwischenstufe angenommen werden. Für die Umsetzung von Benzhydroximsäurechloriden mit Phenyl-mesylchlorid, Mesylchlorid /209,377,581/ oder Acylchloriden /581/ in Gegenwart von Triäthylamin zu O-Sulfonyl- bzw. O-Acyl-Verbindungen 11 wird ein Mechanismus diskutiert, nach dem sich Triäthylamin an das durch Dehydrohalogenierung primär entstandene Nitriloxid anlagert, der negative geladene Sauerstoff des gebildeten aktivierten Intermediärproduktes 9 das Chloridion des Säurechlorids in einer nukleophilen Reaktion verdrängt und schließlich durch einen weiteren nukleophilen Angriff des Chloridions aus der Zwischenverbindung 10 Triäthylamin abgespalten wird /581/.

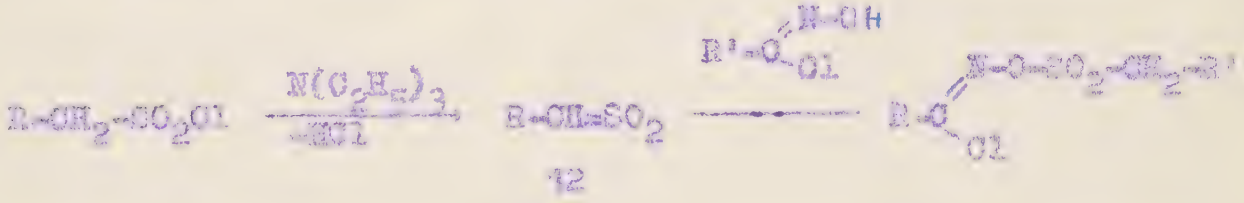


9 10 11

Wahrscheinlicher ist hingegen, daß das Säurechlorid, dessen Reaktivität infolge der Bildung eines Triäthylamin-Komplexes verstärkt ist, mit intermediär gebildetem Nitriloyl reagiert



Nach HUISGEN und MÄDER /709/ läuft die Reaktion von Hydroxamsäurechloriden mit Sulfonylchloriden in Gegenwart von Triäthylamin über die Stufe eines Sulfens 12 ab. Dieser Mechanismus trifft jedoch für die Umsetzung mit aromatischen Sulfonsäurechloriden



mit Sicherheit nicht zu, da diese Säurechloride keine Sulfene bilden können.

1.1.2 Dynamische Isomerien der C-Acyl-formhydroximsäure-

[illegible]-oxo-hydroximsäurechloride (α-Keto-hydroximsäure-chloride) vom Typ 13 lassen sich mit den üblichen Carbonyl-reagentien umsetzen, ohne daß die Hydroximylchloridgruppe [illegible] tritt /58,552,556,591,614/. So sind von C-Acetyl-formhydroximsäurechlorid das Oxim /58,552,614/, das Phenylhydrazon und Semicarbazon /552/, von C-Benzoyl-formhydroximsäurechlorid das Oxim /556,591/ hergestellt worden.

13 amphi 6 anti

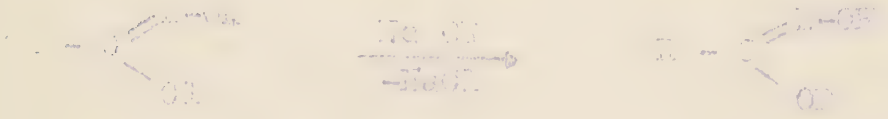
Die Chlor-glyoxime 6 (R= H, $CH_3$, $C_6H_5$) waren wiederholt Gegenstand eingehender Strukturuntersuchungen /19,127,533, 615/.

## Substitution des Halogenatoms unter Erhalt der Hydroximgruppe

### Solvolyse von Hydroximsäurechloriden

[illegible]-säurechloriden ist das Chloratom weit weniger [illegible] in den entsprechenden Säurechloriden. Mit Was

14



Die Reaktion von O-Methyl-benzhydroximsäurechloriden mit Natriummethylat/Methanol in DMSO, die zu O-Methyl-benzhydroximsäuremethylestern führt, wurde kürzlich im Hinblick auf die Stereochemie der nukleophilen Substitution näher untersucht [1,2], wobei auch interessante Einzelheiten über den Mechanismus der Reaktion gefunden wurden. Es zeigte sich, daß das E-Isomere (vgl. S.12) des O-Methyl-benzhydroximsäurechlorids 14 durch Reaktion mit Natriummethylat in DMSO zum Z-Isomeren des O-Methyl-benzhydroximsäuremethylesters 18, d.h. zu einer [illegible] mit invertierter Konfiguration, führt. Der E-Ester

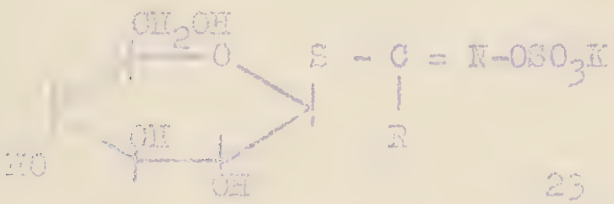
von Methanol

### 1.2.2 Reaktion mit Mercaptiden (Thioalkoholaten), Thiophenolaten, Sulfiden

Hydroximsäureester 22 lassen sich durch Reaktion von Thioalkoholaten und Thiophenolaten erhalten /31,32,33,65, 181,381,531,769a/.

22

Nach diesem Prinzip sind kürzlich aus 2.3.4.6-Tetra-O-acetyl-1-mercapto-β-D-glucopyranose und Hydroximsäurechloriden die natürlich vorkommende Senfölglycoside vom Typ 23 synthetisiert worden /66,217,384-387/.

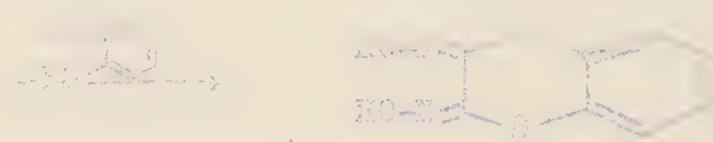


23

Einige in neuerer Zeit aus den entsprechenden Hydroximsäurechloriden dargestellten 5-Nitro-furan-2-thiocarbohydroximsäureester zeigen eine bemerkenswerte fungicide Aktivität /538/. Durch Addition von Sulfid an das aus Oxal-bis-hydroximsäurechlorid 24 erhaltene Oxal-bis-nitriloxid 25 wurde die Oxal-bis-thio-hydroximsäure 26 dargestellt, die mit überschüssigem Nitriloxid zum Tetrahydroximino-1.3-dithian 27 [illegible] /538/.

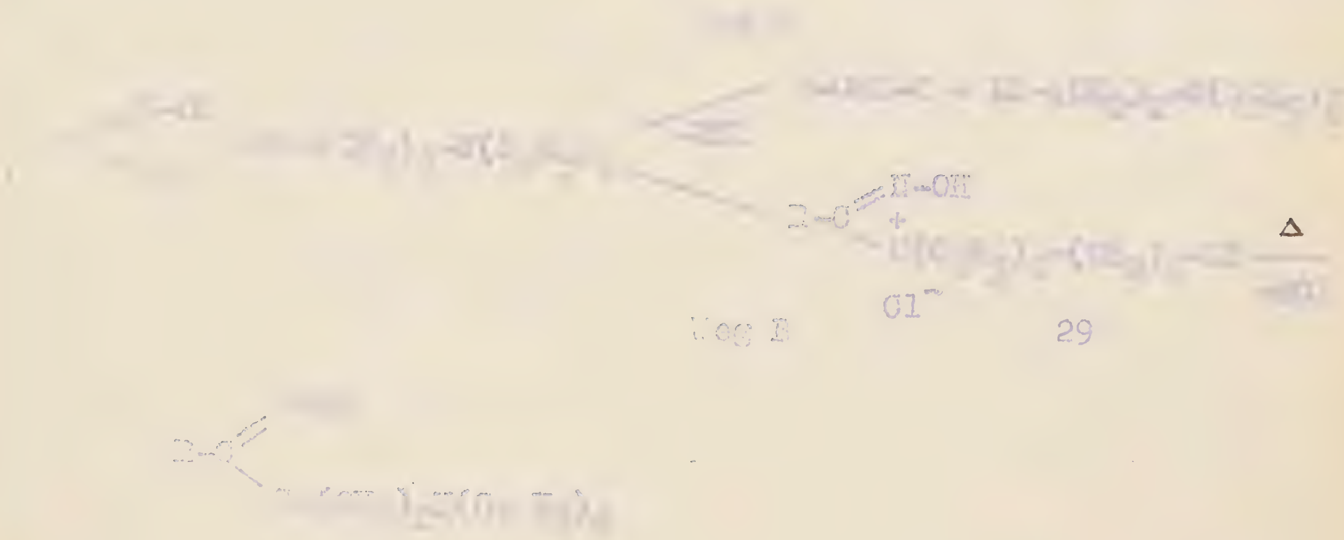
27

1.2-Dimercaptobenzol reagiert mit 4) analog zum 2.3-Dihydro-1.4-benzodithiin 28 (41%).



28

Bei der Reaktion von Hydroximsäurechloriden mit β-Diäthylaminoäthylmercaptan bildet sich vermutlich ebenfalls zunächst ein Nitriloxid, welches sich unter 1.3-Addition mit dem Aminomercaptan zu der N,N-Diäthylaminoäthyl-thiohydroxamsäure 30 umsetzt (Weg A). Die Bildung des quartären Salzes 29 als Zwischenprodukt (Weg B) wird ebenfalls diskutiert [illegible]

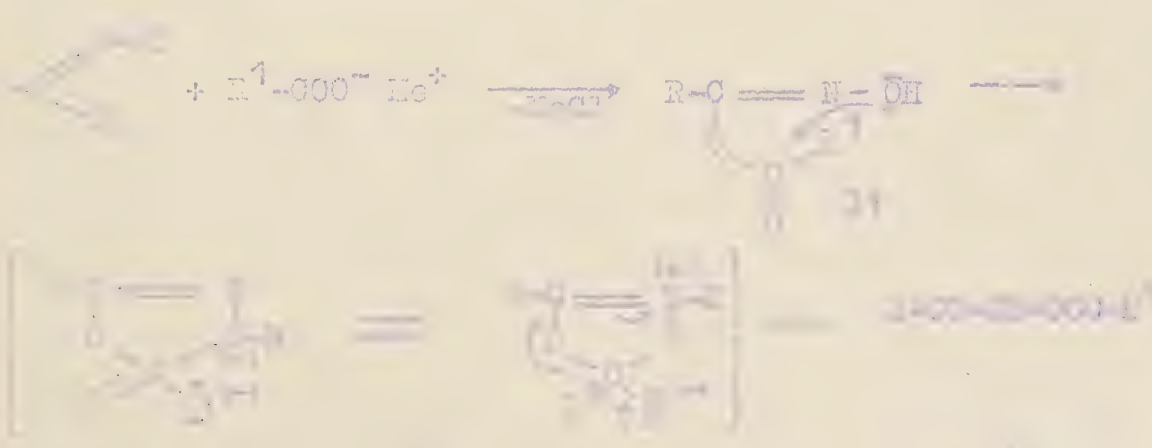


Weg B 29

30

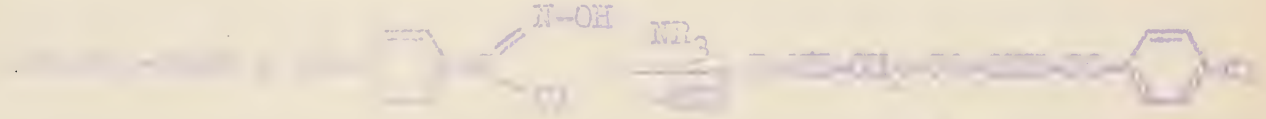
## 1.3.4 Reaktion mit Salzen von Carbonsäuren und Thiocarbonsäuren

[illegible] Umsetzung von Hydroximsäurechloriden mit Salzen von [illegible] sind und meist spontan in die O-Acyl-hydroxam[illegible] [illegible] /[illegible]/. Diese Umwandlung ist [illegible] eine [illegible] gliedrige Zwischenverbindung 31 auftritt /9/.



31

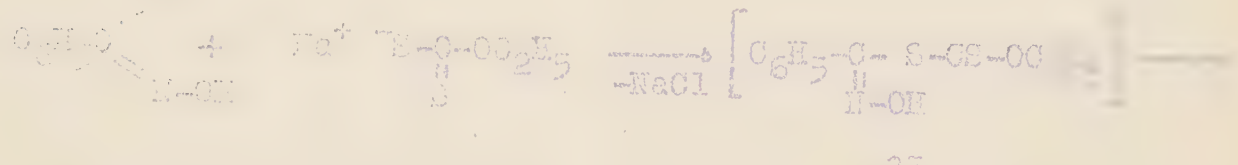
Diese Darstellung von O-Acyl-hydroxamsäuren aus Hydroxim-säurechloriden hat vor einiger Zeit für die Peptidsynthese eine gewisse Bedeutung erlangt. So lassen sich aus p-Chlorbenzhydroxamsäurechlorid und N-geschützten Aminosäuren die entsprechenden O-Aminoacyl-hydroxamsäuren 34 erhalten, die mit Aminosäuren leicht zu Peptiden weiterreagieren /267/. Allerdings beeinträchtigt der insbesondere bei der Synthese höherer



34

Umstand eintretende Lossen-Abbau dieser Hydroxamsäure-Derivate die breitere Anwendung der Methode /268/. SUTHERLAND und Mitarb. /390/, die Benzhydroximsäurechloride mit Hippursäure, Benzoesäure und Essigsäure in Form ihrer Natrium-, Triäthylammonium- und Tetraäthylammoniumsalze zu Verbindungen vom Typ 33 umsetzten, fanden keine Anhaltspunkte für die Bildung von Nitriloxiden als Zwischenstufe. Auch bei der Reaktion von Hydroximsäurechlorid mit Silberbenzoat erfolgt vermutlich eine direkte nukleophile Substitution des Halogens /733,734,738/. Immerhin ist das Auftreten eines Nitriloxids als Zwischenverbindung beim Arbeiten in Gegenwart wäßriger Basen nicht auszuschließen, zumal auch Nitriloxide mit den Carboxylatanion zu den Hydroximsäure-Derivaten 31 bzw. deren Umlagerungsprodukten 33 reagieren /9,267,335,364,365/. Salze von Thiocarbonsäuren setzen sich mit Hydroximsäurechlorid zu Thiohydroximsäure-Derivaten um. Die aus Benz-

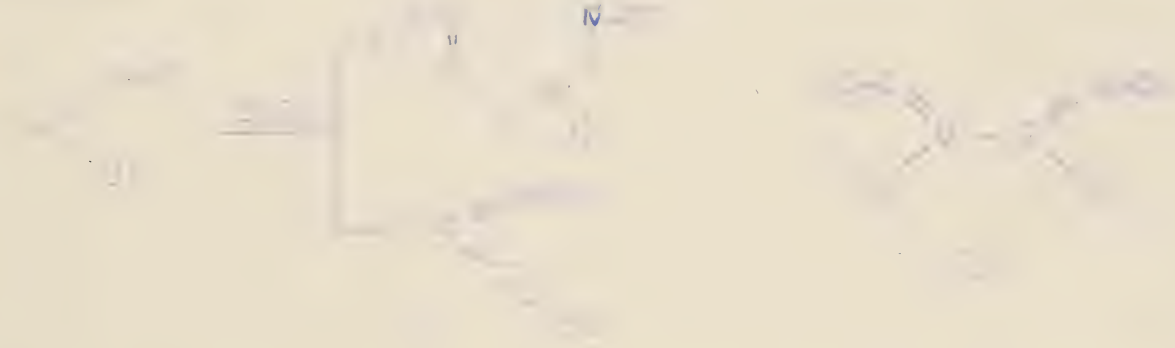
[illegible] 35 [illegible] und geht über die Stufe des 1,2,4-Oxa- [illegible] 36 in das Phenylisothiocyanat über, wobei Kohlenoxi- [illegible] abgespalten wird /230/.

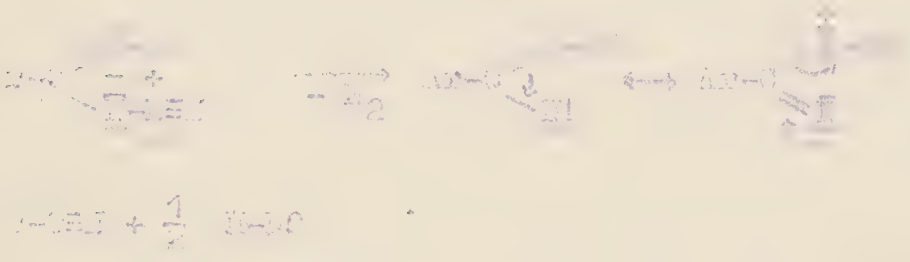


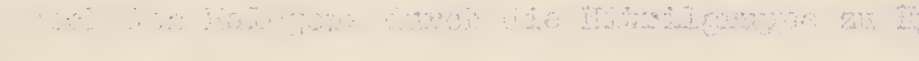
35

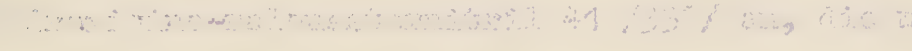
1.1.5 Reaktion mit Salzen anorganischer Säuren

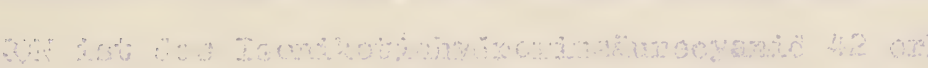
[illegible] der Reaktion von Natriumazid mit Hydroxylsäurechlo- [illegible] Verbindungen, die lange Zeit als die Tetrazole 37 angesehen [illegible]



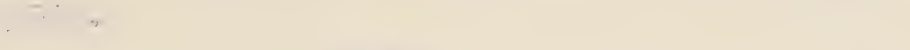




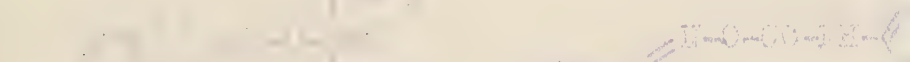


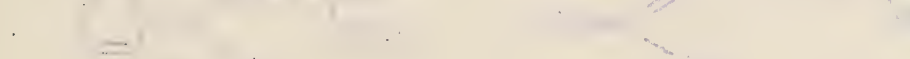


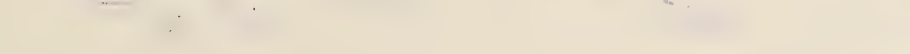


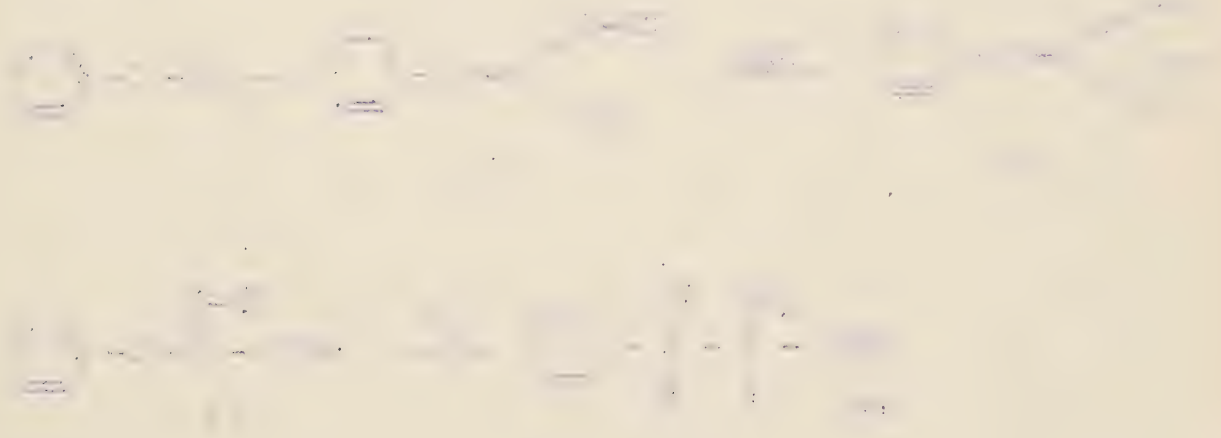










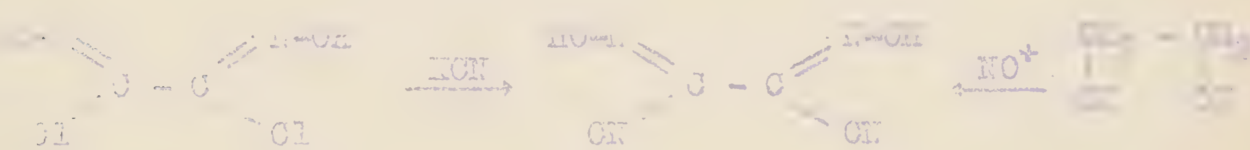


47 48

R = $C_6H_5$

49

[illegible]-bis-hydroximsäurechlorid (Dichlorglyoxim) 24 reagiert mit KCN unter Bildung des Dinitrils 50 /425,427/, das identisch ist mit der durch Nitrosierung von Succinodinitril erhaltenen [illegible]

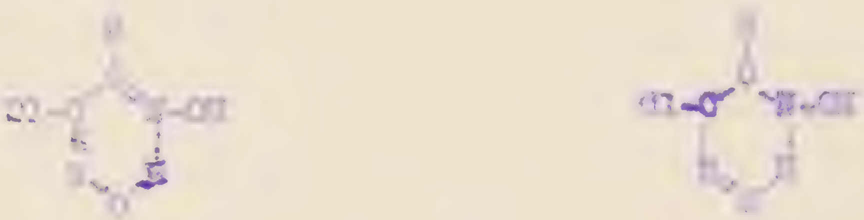


24 50

[illegible] [illegible]stellt worden /294/. Weitere Nitriloxide reagieren analog [illegible]297/, und es ist zu vermuten, daß auch bei den genannten Un[illegible] [illegible]triloxide als Zwischenverbindungen entstehen.

[illegible] und Dichlor-glyoxim mit Natriumjodid in Aceton lassen sich [illegible] entsprechenden Hydroximsäurejodide herstellen. Der Aus[illegible]es Halogens gelingt jedoch nur mit den anti-Isomeren, [illegible]ie amphi-Formen unter vergleichbaren Reaktionsbe-

[illegible] bleiben. Die [illegible] des Chlor-[illegible] bei den [illegible]-Isomeren wird mit dem Vorliegen von [illegible] I und II in Zusammenhang [illegible] (T41).



I (51) II

[illegible] aus [illegible] Untersuchungen hervorgeht, läßt sich ein [illegible]tausch von Halogen bei Hydroximsäurehalogeniden auch mit [illegible] von Halogenwasserstoffsäuren durchführen (vgl. S. 48) [illegible].

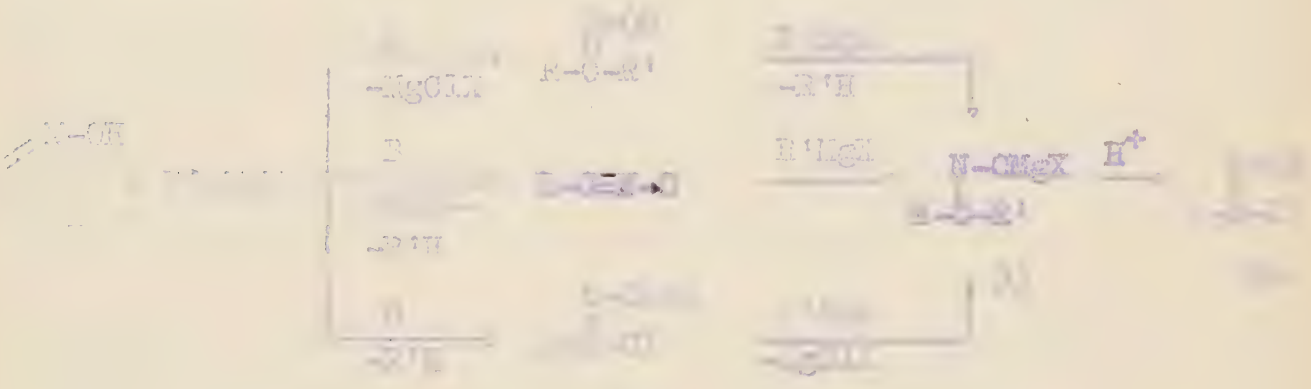
[illegible]nitrit setzt sich mit Hydroximsäurechloriden zu Nitrol-[illegible] (T[illegible]).

$$C_6H_5-C\begin{matrix}\nearrow N-OH \\ \searrow Cl\end{matrix} + AgNO_2 \xrightarrow[-AgCl]{} C_6H_5-C\begin{matrix}\nearrow N-OH \\ \searrow NO_2\end{matrix}$$

[illegible] $\Delta^2$-[illegible] (S. 222) [illegible] (S. 232).

[illegible] mit Grignard-Verbindungen

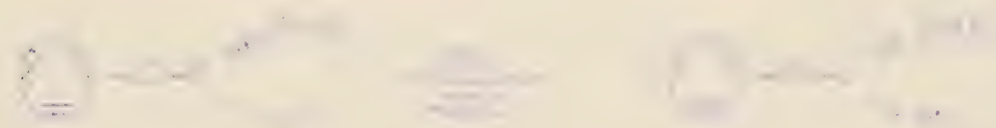
[illegible]tion von Hydroximsäurechloriden mit Grignard-[illegible] Phenylmagnesiumbromid das Benzophenonoxim [illegible] (T413).



52

[illegible]

[illegible] der Umsetzung von [illegible] mit [illegible], [illegible] oder [illegible] Aminen entstehen [illegible] /[illegible], [illegible][1], [illegible]/. [illegible] die [illegible] als [illegible] zu [illegible] Kondensation [illegible] Formamid [illegible] so [illegible] sich [illegible] N-[illegible] (Umsetzung von [illegible] mit [illegible]) [illegible]. Nach eigenen Erfahrungen /[illegible]/ ist zur Darstellung des [illegible] ([illegible]) jedoch die Umsetzung von [illegible]-Benzoyl-form-hydroxamsäurechlorid mit Ammoniak die Methode der Wahl (vgl. auch /[illegible]/). Die Synthese aus Nitril und [illegible] ist in diesem Falle nicht anwendbar, da das [illegible] [illegible] unter Bildung von HCN [illegible].



55

[illegible] Entscheidung der Frage, ob bei der Acylierung von O-Benzoyl-formamidoximen O- oder N-Acyl-Derivate gebildet werden, diente bei eigenen Untersuchungen die Umsetzung von [illegible]-Acyl-O-benzoyl-formhydroxamsäurechloriden 56 mit Ammoniak. Die hierbei erhaltenen O-Acyl-Derivate 57 waren mit den aus O-Benzoyl-formamidoximen [illegible] identisch /[illegible]/.

---

1) Lit. [illegible]

56 57

O-Arylsulfonyl-amidoxime sind analog aus Benzhydroximsäurechloriden synthetisiert worden /709/.

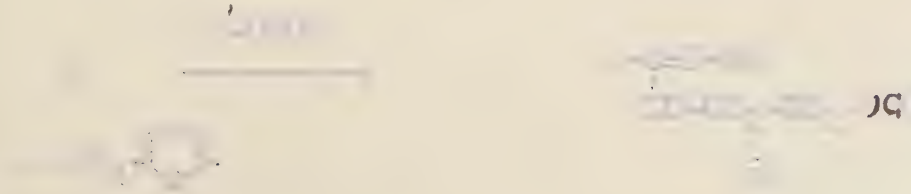
α-Chlor-α-hydroximino-essigester läßt sich mit Ammoniak unter Erhalt der Estergruppierung zu α-Amino-α-hydroximino-[illegible] umsetzen /647/.

Malonsäureester reagieren mit Hydroximsäurechloriden zu den N-substituierten Amidoximen 58 /189/.

58

t Äthyliden bilden Hydroximsäurechloride die N-Acyl-aziridinimine 59 /583,624,631/. Bei der Umsetzung von Verbindungen Typs mit organischen Säuren wurden unter Aufspaltung Äthanol Aminoäthylenimine-Derivate 60 in ge-

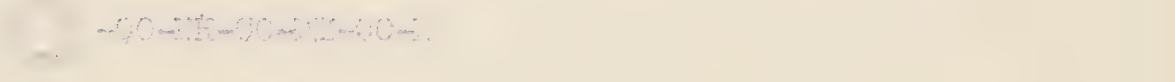
59

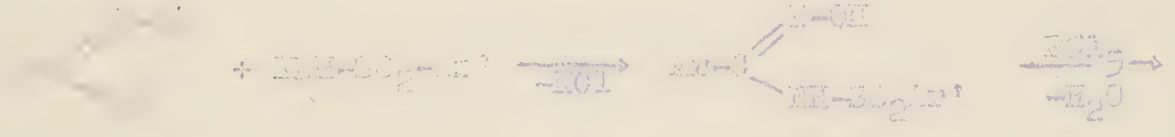


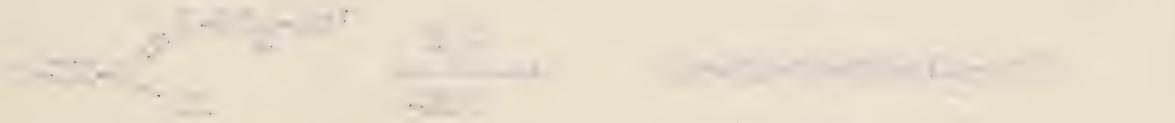
[illegible] Amine [illegible] mit Hydroximsäurechloriden im allgemeinen unter intramolekularer Abspaltung von HCl und Bildung von Nitriloxiden. Hierbei werden zu einer Lösung oder Suspension des Hydroximsäurechlorids in Äther äquimolare Mengen der Base unter Kühlen zugetropft /540/. In einigen Fällen, z.B. bei der Verwendung von Pyridin, lassen sich Quartärsalze isolieren /[illegible],566,7[illegible]/, die sehr reaktionsfähig sind und mit Nucleophilen leicht reagieren. So entstehen durch Umsetzung von α-Hydroximino-phenacyl-pyridiniumbromid 61, das sich auch aus Phenacyl-pyridiniumbromid 62 und Alkylnitriten herstellen läßt /491,492/, mit Natrium(thio)phenolat der [illegible]ester 63, mit Anilin das N-substituierte [illegible] 63 /514/.

64

[illegible]







[illegible]

1.4.1 Bildung und [illegible]

Durch Eliminierung von [illegible] aus Hydroximsäurechloriden bilden sich, wie bereits [illegible], Nitriloxide, die sich mit Dipolarophilen in einer 1,3-Addition /[illegible]/ (S. 99), mit Nitrilen [illegible] nach Art einer 1,3-dipolaren Cycloaddition /334–336/ (S.104) umsetzen oder – beim Fehlen eines geeigneten Reaktionspartners – zu 1,2,5-Oxadiazol-N-oxiden (Furoxanen) dimerisieren können /[illegible]/(S.304).

Bei einigen aliphatischen Hydroximsäurechloriden werden gelegentlich weitere Folgereaktionen beobachtet. So bildet sich aus Acethydroximsäurechlorid und Natriumcarbonat das Natriumsalz der O-Acetyl[illegible]-acethydroxamsäure 73 /749/, vermutlich [illegible] als Nebenprodukt entstehende Acethydroxamsäure mit [illegible] gebildeten Acetonitriloxid reagiert.

Die meisten aliphatischen und aromatischen Nitriloxide sind nur unterhalb 0° für längere Zeit stabil. Die niedrigsten Homologen, insbesondere die Knallsäure (Formonitriloxid), die Stammverbindung dieser Verbindungen, sind im unverdünnten Zustand explosiv. Das aus Oxal-bis-hydroximsäurechlorid (Dichlorglyoxim) erhältliche Oxal-bis-nitriloxid ist nur bis -75° stabil und zersetzt sich bei -45° explosionsartig /294/.

Nur in wenigen Fällen sind Hydroximsäurechloride gegenüber Basen beständig. So bleibt z.B. das amphi-Chlorglyoxim, vermutlich aus sterischen Gründen, bei der Behandlung mit wäßrigem Bicarbonat unverändert, während aus dem anti-Isomeren über das Nitriloxid das 3.4-Diformylfuroxan entsteht /716/.

Eine Methode, die es gestattet, auch wenig stabile Nitriloxide ohne nennenswerte Dimerisierung mit geeigneten Reaktionspartnern umzusetzen, ist von HUISGEN /277,335,340,344/ beschrieben worden. Hierbei wird aus Hydroximsäurechlorid in Äther in Gegenwart des reagierenden Partners durch langsame Zugabe eines tertiären Amins[1] (meist Triäthylamin) bei Temperaturen um -20° bis -10° das Nitriloxid in Freiheit gesetzt. Wegen der geringen stationären Konzentration an Nitriloxid und des in hoher Konzentration anwesenden Reaktionspartners wird die Dimerisierung des Nitriloxids weitgehend vermieden. Nach dieser Methode sind selbst sehr instabile ali-

---

1) In einigen Fällen bilden tertiäre Amine mit Hydroximsäurechloriden relativ stabile salzartige Additionsverbindungen (S. 121), so daß eine Umsetzung im gewünschten Sinne unterbleiben kann.

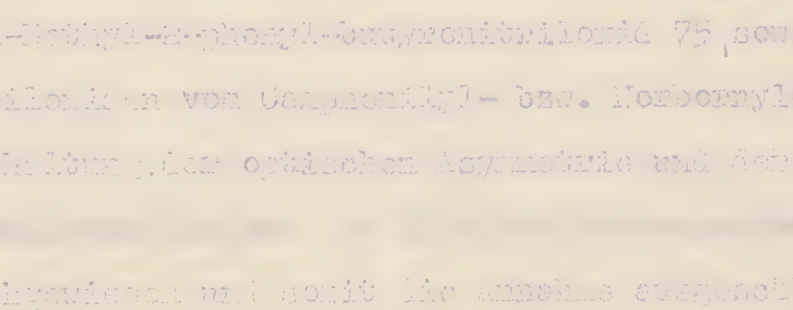
[illegible] die [illegible] Nitriloxid-Freisetzung [illegible] /[illegible]/. Für die [illegible] Formhydroxamsäurechlorid ([illegible]) [illegible] [illegible] [illegible] [1] [illegible]. Eine [illegible] [illegible] [illegible] des Nitriloxids [illegible] Reaktionen [illegible] in [illegible] [illegible] [illegible] nicht, wenn [illegible] [illegible] Gleichgewicht zwischen Hydroximsäurechlorid, Nitriloxid und HCl [illegible] zur Seite des Nitriloxids verschoben wird, da [illegible] sich bildende im [illegible] Solvens unlösliche HCl [illegible] /[illegible],341,382,722/. In Abwesenheit eines geeigneten Reaktionspartners gelingt die Umsetzung des Nitriloxids oft ohne weitgehende Dimerisierung.

Ausgehend von Hydroximsäurechloriden sind auch Nitriloxide synthetisiert worden, deren Dimerisierung aus sterischen Gründen entweder nicht oder nur verzögert eintritt. So sind z.B. einige o,o'-di-substituierte Benzonitriloxide, die größere Substituenten enthalten, bei Raumtemperatur in festem Zustand oder gelöst praktisch unbegrenzt haltbar /65,277,283,284,291, 7[illegible]/. Da sie jedoch im übrigen die typischen Reaktionen der Nitriloxide geben, eignen sie sich ausgezeichnet zur Untersuchung dieser Körperklasse. Darüberhinaus wurden auch weitere Nitriloxide mit begrenzter Stabilität isoliert /74,187,205, 1[illegible],572,739a/.

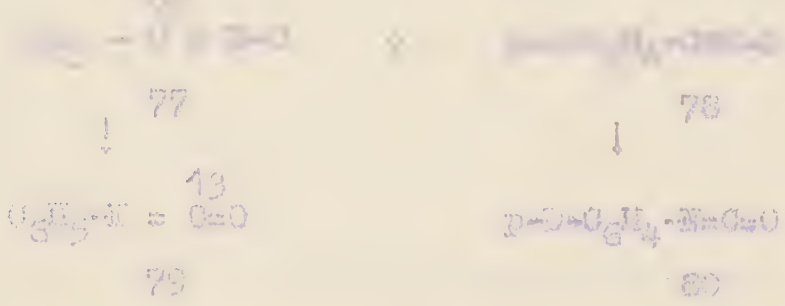
---

1) Formhydroxamsäurechlorid ist unbeständig und zersetzt sich bereits schnell bei 0°.

beim erhitzen Isocyanate und die Reaktion mit HCl kehrt zu



Außerdem ließ sich zeigen, daß es sich um eine intramolekulare Reaktion handelt, da aus den O-13- bzw. Deuterium-markierten Nitriloxiden 77 und 78 beim Erhitzen im Gemisch lediglich die Isocyanate 79 und 80 (isoliert als Urethane) erhalten wurden, ein Beweis dafür, daß die Aryl-O-Bindung



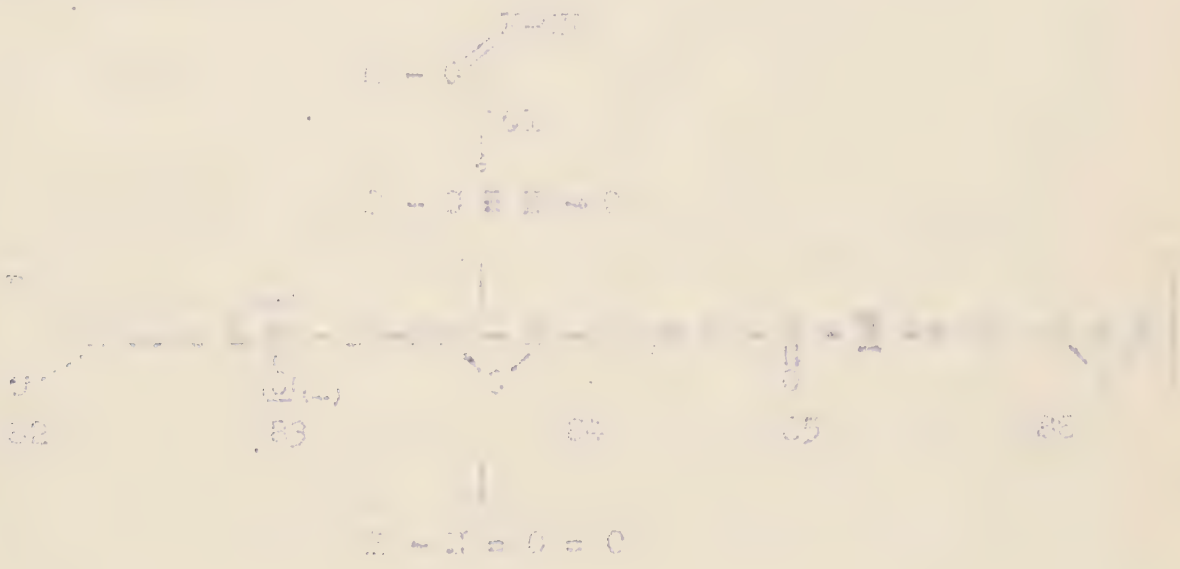
77 78

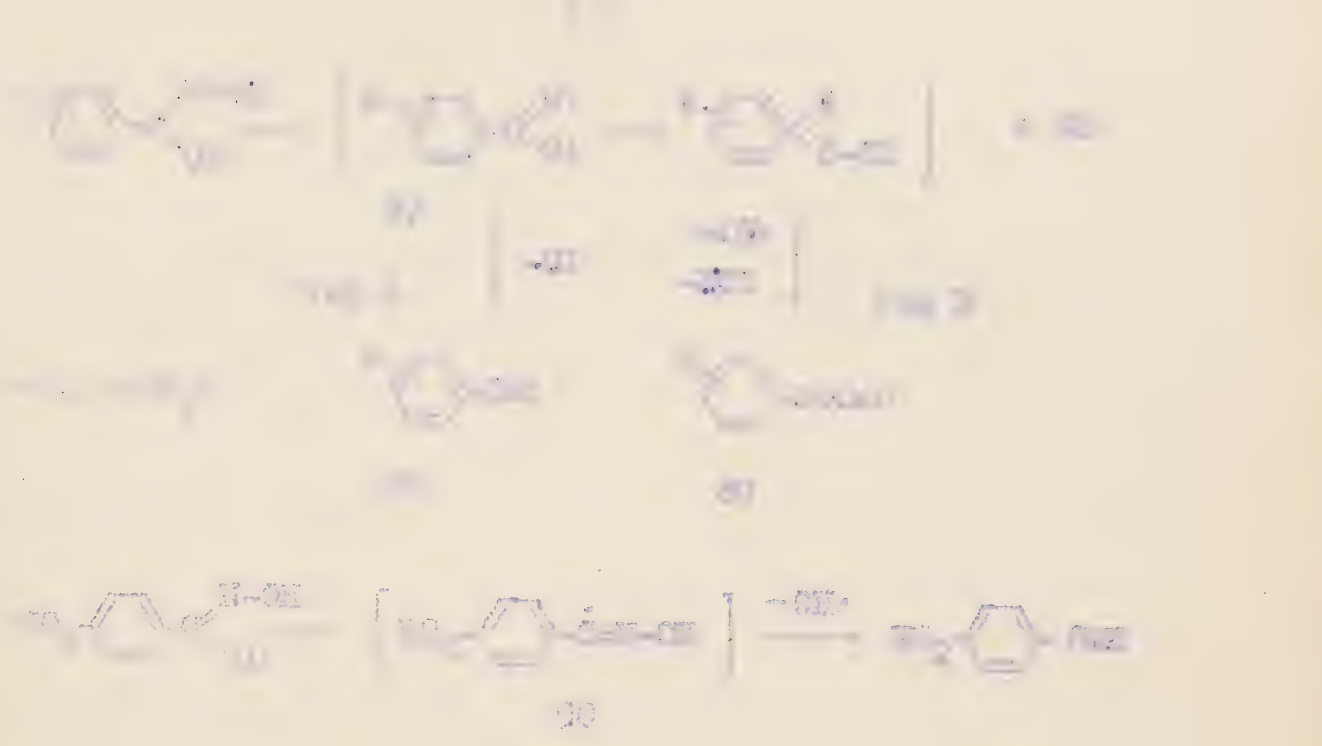
79 80

im letzten Stadium der Umlagerung völlig gebrochen wurde, während bei intermolekularem Ablauf als Folge einer Aryl-O-Spaltung z.B. p-Deuteno-phenyl-isocyanat- O-13 81 als "cross over"-Produkt hätte entstehen müssen.

81

Energetische Überlegungen /296/ sprechen gegen das Nitrenoxiden 83 oder das Oxenividin-oxiden 84 sowie gegen das Oxazirin 86 als Zwischenstufe, da diese Übergangszustände keinem Minimum, sondern einer Erhebung im Energieprofil entsprechen würden. Lediglich für das Acylnitren 85 läßt sich eine Energiemulde berechnen, und es hat nicht an Versuchen gefehlt, das Fragment 85, das auch als Intermediärprodukt bei der Hofmann-, Curtius- und Lossen-Umlagerung auftritt, abzufangen. Dies ist im Falle der p h o t o c h e m i s c h e n Umwandlung von Nitriloxiden zu Isocyanaten gelungen, die demzufolge über 85 abläuft.

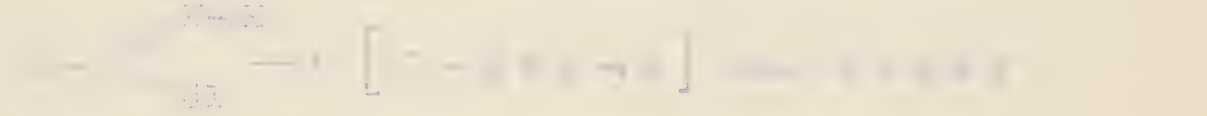




## 2.1 [illegible]

### 2.1.1 Allgemeines

[illegible]



[illegible]

[illegible] auch [illegible]

3.1.4 Reduktion von C-Benzoyl-formhydroximsäurechloriden

Wie aus polarographischen Messungen hervorgeht, wird C-Benzoyl-formhydroximsäurechlorid in saurer Lösung zu α-Amino-acetophenon reduziert /24/.

$$C_6H_5-CO-C(=N-OH)(Cl) + 6e + 5\,H^+ \longrightarrow C_6H_5-CO-CH_2-NH_2 + Cl^- + H_2O$$

Versuche, präparativ anwendbare Methoden der Reduktion von C-Benzoyl-formhydroximsäurechloriden 1 zu α-Amino-acetophenonen 2 oder DL-1-Phenyl-2-amino-äthanolen-(1) 3 zu finden, waren Gegenstand eigener Untersuchungen.

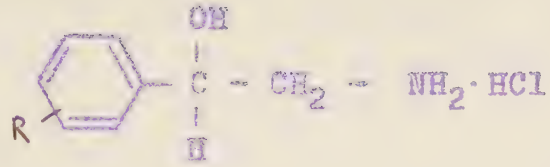
1 2 3

Als geeignetes Reduktionsmittel zur direkten Überführung von C-Benzoyl-formhydroximsäurechloriden in Phenyl-amino-äthanole erwies sich $LiAlH_4$. Die Reduktion erfolgt in ätherischer Lösung, wobei $LiAlH_4$ im zehnfachen molaren Überschuß angewandt wird. Nach Zugabe von Wasser zum Reaktionsgemisch, Extraktion mit Äther und Einleiten von Chlorwasserstoff in die ätherische Phase erhält man auf einfache Weise die Aminoalkohol-hydrochloride. In Tabelle 5 sind die nach

---

(1)-Hydrochloride zusammengestellt /100/. Da C-Benzoyl-formhydroximsäurechloride durch Nitrosierung von Acetophenonen in Gegenwart von HCl in einem Syntheseschritt erhältlich sind /93,109/, ermöglicht diese Methode (ausgehend von

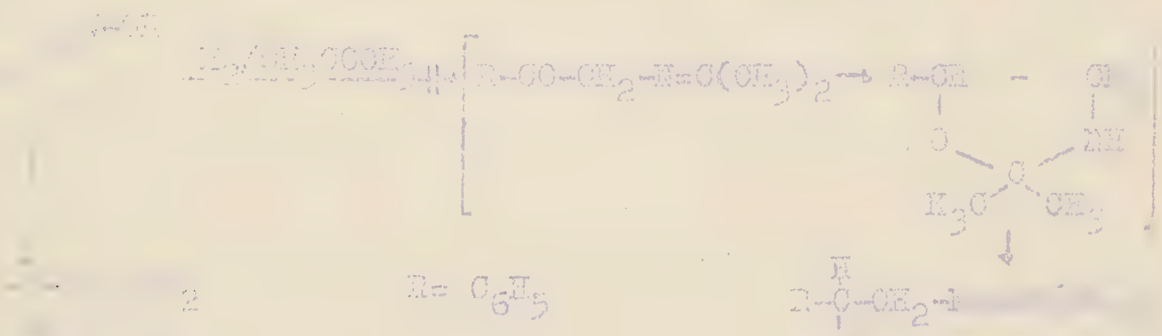
Tabelle 5 DL-1-Phenyl-2-amino-äthanol-(1)-hydrochloride durch Reduktion von C-Benzoyl-formhydroximsäure-chloriden mit $LiAlH_4$ /108/.




| R | F. (°C) | Ausb. (%) | Formel (Mol.-Gew.) | Analysen Ber./Gef. C | H | N | Cl |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| H | 212 (Sinter. 136 - 137) | 72 | $C_8H_{12}ClNO$ (173,7) | 55,39<br>55,12 | 6,96<br>6,78 | 8,06<br>8,30 | 20,42<br>20,34 |
| p-Cl | 189 - 190 | 15 | $C_8H_{11}Cl_2NO$ (207,1) | 46,40<br>46,79 | 5,35<br>5,29 | 6,76<br>7,15 | 34,24<br>34,19 |
| p-Br | 208 - 209 | 12 | $C_8H_9ClNOBr$ (252,5) | 38,05<br>38,19 | 4,39<br>4,51 | 5,55<br>5,91 | - |
| p-$OCH_3$ | 171 - 172 | 35 | $C_9H_{14}ClNO_2$ (203,7) | 53,07<br>53,12 | 6,94<br>6,59 | 6,89<br>7,32 | 17,41<br>17,58 |
| m-$OCH_3$ | 110 - 111 | 38 | $C_9H_{14}ClNO_2$ (203,7) | 53,07<br>53,33 | 6,94<br>6,82 | 6,89<br>6,91 | 17,41<br>17,69 |
| p-$CH_3$ | 140 - 141 | 84 | $C_9H_{14}ClNO$ (187,7) | 57,59<br>57,56 | 7,53<br>7,45 | 7,47<br>7,67 | 18,90<br>18,58 |

[illegible] Substituenten ab. So bildet sich z.B. durch Hydrierung des C-(3.4-Dihydroxy-benzoyl)-formhydroximsäure-chlorids nicht das erwartete DL-Noradrenalin, sondern das 3.4-Dihydroxy-phenyläthylamin /[illegible]/.

[illegible] Versuchen, das C-Benzoyl-formhydroximsäurechlorid unter den Bedingungen einer alkylierenden Hydrierung an einem [illegible] Kontakt [illegible]-Katalysator /19,156,249,465,661,774/ [illegible] in das 1-Phenyl-2-isopropylamino-[illegible] zu überführen, ließ sich nicht das erwartete [illegible]amino-Derivat, sondern in über 90proz. Ausbeute [illegible] DL-1-Phenyl-2-amino-äthanol-(1) 3a erhalten /108/.



[illegible] Ergebnisse waren Anlaß, zu untersuchen, ob sich durch [illegible]ische Hydrierung von Benzoyl-formhydroximsäurechloriden unter analogen Bedingungen auch weitere Phenyl-amino-äthan[illegible] [illegible] z.B. das auf anderen Wege nur schwer zugängliche DL-1-[illegible]

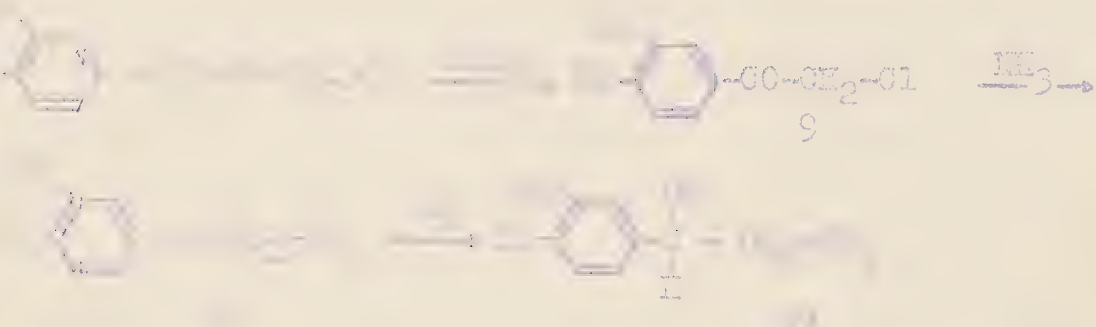
2.1.2.1 Synthese von DL-1-(3-Hydroxy-benzyl)-2-amino-äthanol-(1)-hydrochlorid

ist ein Sympathicomimetikum mit norcheminähnlichen Wirkung, das gegenüber ähnlich wirksamen Arzneistoffen eine

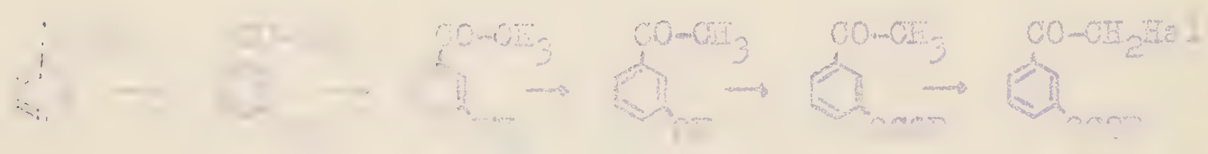
8

Reihe von Vorzügen aufweist /213,367,399/, die es zu einem vielfach angewandten Präparat in der medizinischen Praxis [490] machen. Auch in jüngster Zeit ist es Objekt zahlreicher klinischer und pharmakologischer Untersuchungen /114,

... enige Synthoseschritte ...



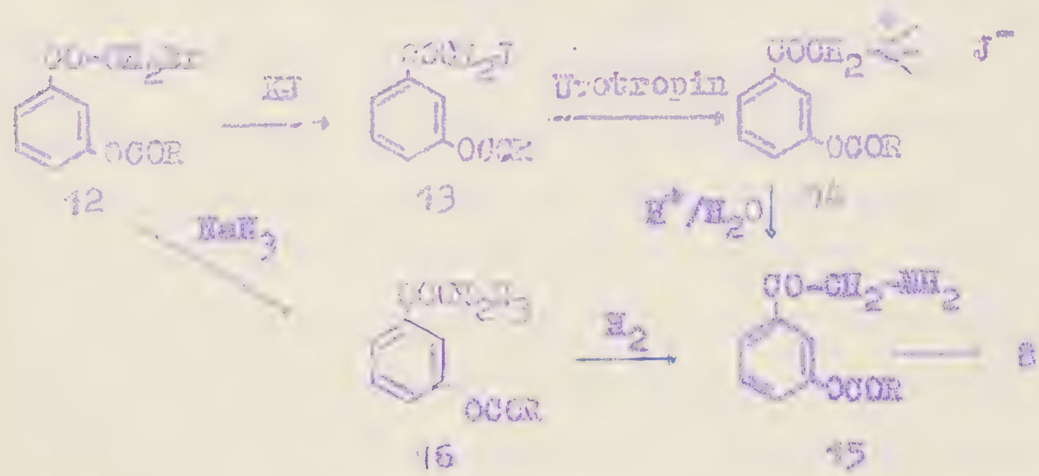

... ls. Das zur Synthese des 3- ...
... 3-Hydroxy- bzw. 2-Acyloxy- ...
... t hingegen wesentlich schwerer zu-
gänglich und wird z.B. aus Acetophenon über 5 Stufen synthe-
tisiert /1[illegible]/.




12

... rd die Herstellung des 3-Hydroxy-phenyl-amino-
... 8 weiterhin dadurch, daß sich das 3-Acyloxy-
... acetophenon 12 mit Ammoniak nicht direkt in das
... n 15 überführen läßt, da letzteres hier-
... quantitativer Ausbeute zu einem 3.6-Dihydro-pyrazin
... -acetophenon
... er weitere Synthesestufen, z.B. Darstel-
... alogen-acetophenon-Urotropin-Adduktes
... ion /181,446/ oder durch Reduktion

der aus 3-Acyloxy-α-halogen-acetophenon erhältlichen 3-Acyloxy-α-azido-acetophenons 16 [illegible] /110/. Die Delépine-Reaktion, bei der im allgemeinen die Brom-acetophenone verwendet werden, führt jedoch im Falle der Darstellung des 3-Acyloxy-α-amino-acetophenons 15 nur dann zu brauchbaren Ergebnissen, wenn das betreffende 3-Acyloxy-α-jod-acetophenon 13 eingesetzt wird /612/. In-folge dieses [illegible] und den [illegible]

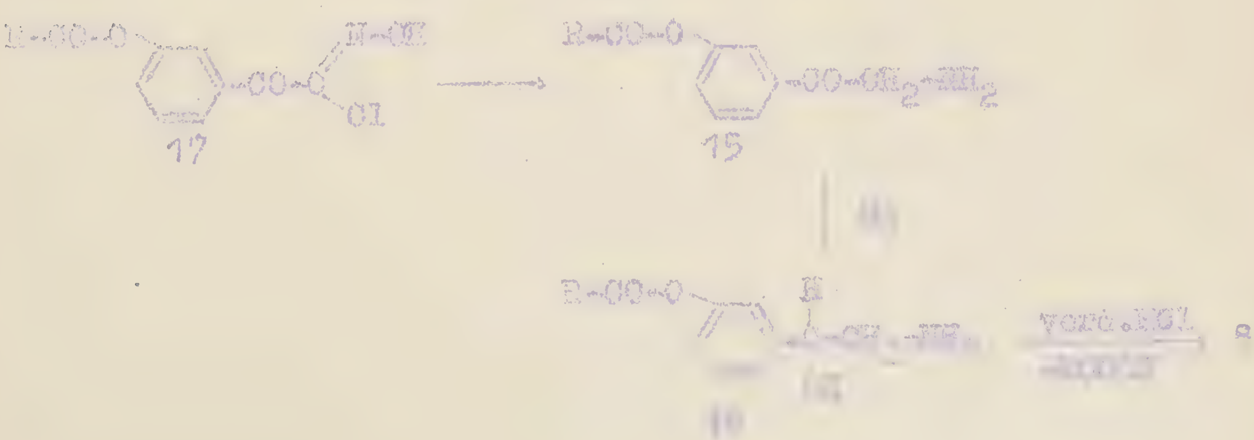


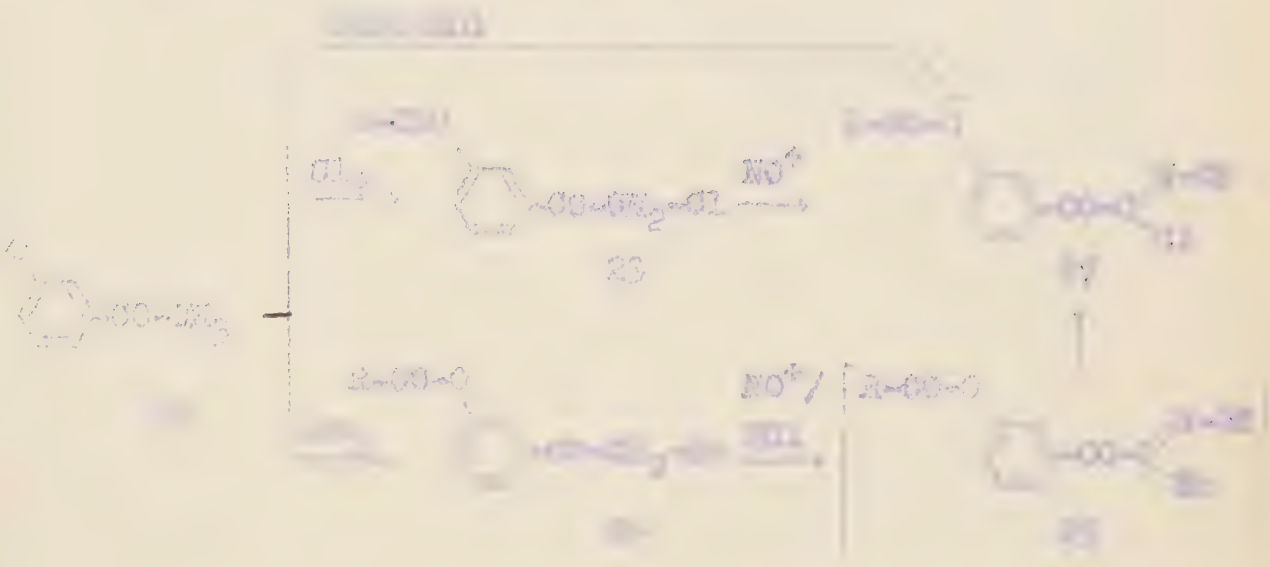
[illegible]liumjodid wird das Verfahren weiterhin verteuert. Andere Varianten, z.B. die selektive Seitenkettenbromierung des 3-Hydroxy-acetophenons mit Kupfer-II-bromid analog /378/ und die Darstellung und Spaltung des entsprechenden Urotropin-Adduktes verkürzen zwar den Syntheseweg, bieten jedoch wegen zu niedriger Ausbeuten gegenüber den herkömmlichen Verfahren keine entscheidenden Vorteile /110/. Da auch bei der Reduktion des α-Azido-acetophenons 16 nur dann befriedigende Ausbeuten an 15 erzielt werden, wenn relativ große Mengen an teuren Edelmetallkatalysatoren eingesetzt werden /118/, ist auch diese Synthesevariante, insbesondere beim Arbeiten in größe-

zum Phthalid, zu kondensieren.

Eine weitere Synthese, die katalytische Hydrierung des 3-Hydroxy-(bzw. Acyloxy)-α-hydroximino-acetophenons ist nicht vorteilhaft, da sich diese Verbindungen aus den Acetophenonen ebenfalls nur mit geringen Ausbeuten herstellen lassen und bei ihrer Hydrierung keine befriedigenden Ergebnisse erzielt wurden /117/.

Zu einer Optimierung der Synthese des DL-1-(3-Hydroxy-phenyl)-2-amino-äthanol-(1)-hydrochlorids 8 auf der Grundlage der Reaktion von O-Benzoyl-formhydroximsäurechloriden waren folgende Voraussetzungen erforderlich: Entwicklung einer einfachen, möglichst auch in größerem Maßstab anwendbaren Methode zur Darstellung des O-(3-Hydroxy-benzoyl- bzw. 3-Acyloxy-benzoyl)-formhydroximsäurechlorids 17, katalytische Hydrierung von 17 unter Normaldruck oder geringem Überdruck zum DL-1-(3-Acyloxy-phenyl)-2-amino-äthanol-(1) 18 (gegebenenfalls nach Isolierung des 3-Acyloxy-α-amino-acetophenons 15) mit anschließender Abspaltung der Schutzgruppe.





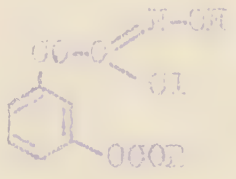
Während zur Darstellung von Benzoylcyaniden im Labormaßstab die Dehydrohalogenierung und partielle Reduktion von C-Benzoyl-formhydroximsäurechloriden z.B. mit Triphenylphosphin analog /55/ in Betracht gezogen werden kann, ist bei großtechnischen [illegible] aus ökonomischen Gründen die billigere Synthese [illegible] Halogeniden vorzuziehen. Benzoylchloride lassen sich im allgemeinen durch Umsetzung von Silbercyanid in Benzoylcyanide überführen. Wegen des hohen Preises von Silbersalzen ist allerdings ihre Verwendung in industriellem Maßstab unökonomisch. Soll das billigere Kupfer-I-cyanid verwendet werden, müssen aber die reaktionsfähigeren Säurebromide zur Reaktion eingesetzt werden. Zu einer Umsetzung der Säurechloride mit Kupfer-I-cyanid sind hingegen oft energische Reaktionsbedingungen, z.B. Temperaturen zwischen 250 und 310°, erforderlich, sodaß infolge thermischer Zersetzung und Bildung von Verharzungsprodukten nur niedrige Ausbeuten an Benzoylcyaniden zu erzielen sind. Trotz dieser Nachteile ist die Verwendung von Säurechloriden anstelle von Säurebromiden zur Benzoylcyanid-synthese von Bedeutung, da die Säurechloride billiger her-

[illegible]

Es wurde nun gefunden /112/, daß sich das als Ausgangsverbindung zur Synthese von DL-1-(3-Hydroxy-phenyl)-2-amino-äthanol-hydrochlorid geeignete 3-Acetoxy-benzoylcyanid 28 mit guten Ausbeuten herstellen läßt, wenn das 3-Acetoxy-

[illegible]

dem Lösungsmittel umsetzt. Als vorteilhaft hat sich z.B.

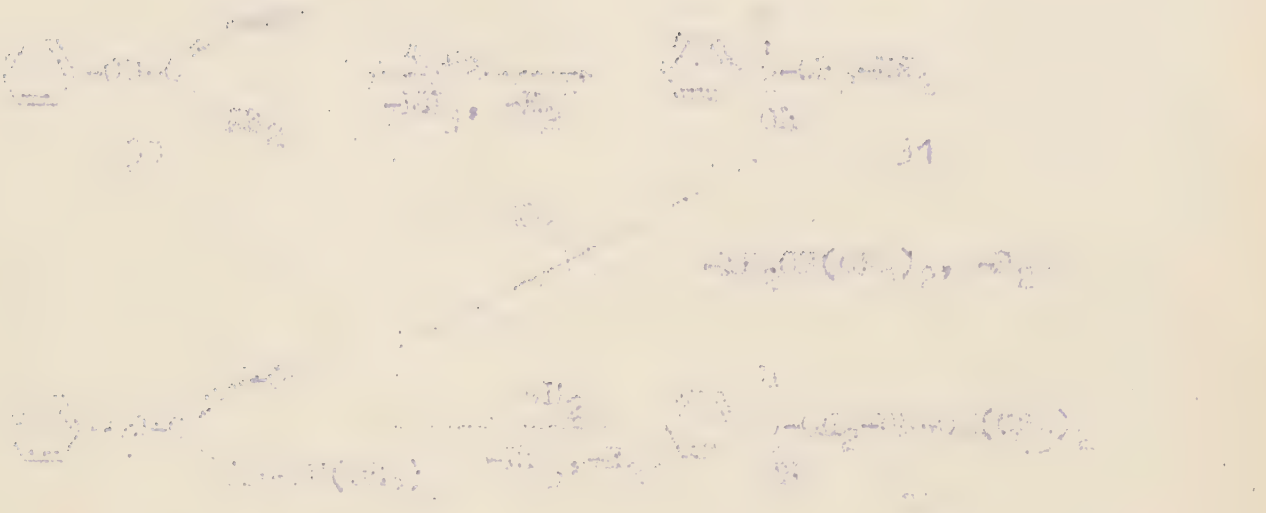


indung, welche unter den angewandten Reaktionsbedingungen stabil ist und nicht mit unumgesetztem Benzoylcyanid reagiert. Die Bildung der als Katalysatorgift wirkenden Blausäure wird nahezu vollständig vermieden, so daß die Aktivität des Katalysators während der gesamten Hydrierung weitgehend unverändert bleibt und die Reaktion auch unter Normaldruck mit großer Geschwindigkeit abläuft.

Das erhaltene N-Acyl-amino-acetophenon 29 wird durch Erhitzen mit verdünnter Salzsäure in das 3-Hydroxy-α-amino-aceto-[illegible]rochlorid übergeführt, welches sich mit über 90proz. [illegible])-2-amino-äthanol-(1) Hydrochlorid 8 weiterhydrieren läßt /111/.

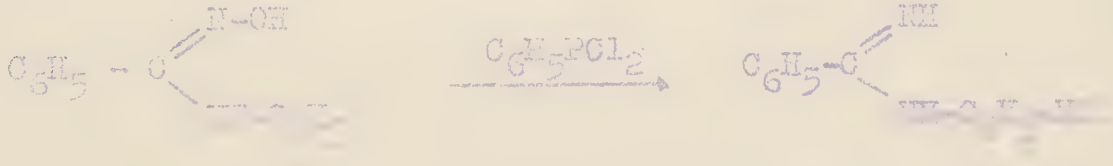
## 2.2 Reduktion von Amidoximen

Nach La ROCCA und Mitarbeitern /407/ entsteht durch katalytische Reduktion von C-Benzoyl-formamidoxim 30 das DL-1-Phenyl-2-amino-äthanol-(1) 31. Im Rahmen eigener Untersuchungen über Reaktionen von Amidoximen wurden Versuche zur Reduktion von N-Alkyl-C-benzoyl-formamidoximen unternommen, wobei insbesondere die Frage zu klären war, ob sich – in Analogie zu der von La ROCCA beschriebenen Umsetzung – durch katalytische Hydrierung von N-Isopropyl-C-benzoyl-formamidoxim 32 oder seines O-Acetyl-Derivates 33 das N-isopropylsubstituierte Phenyl-amino-äthanol 34 erhalten läßt. Allerdings war auch die Bildung des N-unsubstituierten Aminoalkohols 31 oder partiell hydrierter Verbindungen eben-



auch aus Mandelsäurenitril 40 und Hydroxylamin darstellbar ist /273/, sich aber nicht aus Mandelsäure-imidoäthylester-hydrochlorid 38 und Hydroxylamin erhalten läßt[1]. Die Struktur des Amidins 36 wird schließlich durch eine unabhängige Zweitsynthese - Umsetzung des Mandelsäurenitrils 40 zum Imidoester-hydrochlorid 38 und Reaktion von 38 mit Isopropylamin - eindeutig bestätigt.

Das Verhalten der N-alkylsubstituierten C-Benzoyl-formamidine 32 und 33 bei der katalytischen Hydrierung steht demnach im Einklang mit den weiteren Amidinen, die z.B. durch katalytische Hydrierung an Raney-Nickel (30 atm, 60-80°) /37,134/, an Rhodiumkatalysator /482/ sowie auch durch elektrolytische Reduktion /36/ in Amidine übergehen. Bei [illegible] von Formamidoximen mit Thioessigsäure bildet sich Desamidin, wobei der während der Reaktion entstandene Schwefelwasserstoff in statu nascendi die Reduktion bewirkt /273/. Beim Versuch zur Darstellung von P-N-O-Heterocyclen aus N-Phenyl-benzamidoxim 41 und Phenyl-dichlor-phosphin wirkt die Phosphorverbindung lediglich reduzierend, und es entsteht das N-Phenyl-benzamidin·HCl 42 /188/.

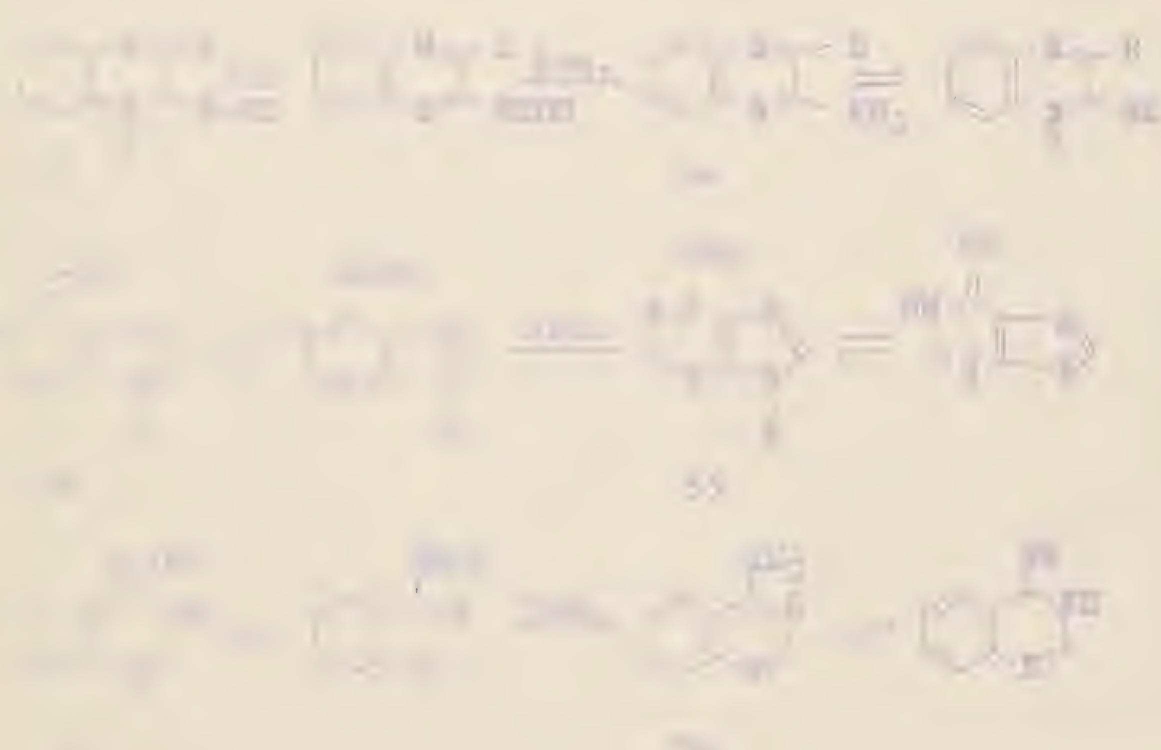


41 42

[1] Mandelsäure-imidoäthylester-hydrochlorid reagiert mit Hydroxylamin vielmehr unter Ammoniakabspaltung zum Mandel[illegible]

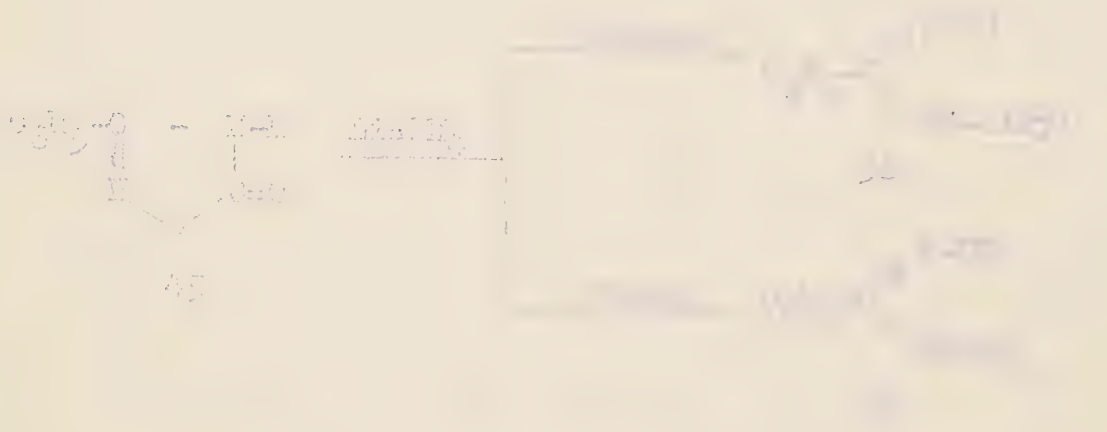
3,5-Diphenyl-1,2,4-oxadiazol wird bei der Labalybi-

[illegible] 2-Hydrazino-1.2-dihydro-chinazoline 54 /[illegible]/, das 2-Hydrazino-dihydro-[illegible] 53 /240,25[illegible]/ sowie 4-Hydrazino-3.4-dihydro-chinazoline 55 /185/, die eine enge strukturelle Verwandtschaft [illegible] aufweisen, wurden mit Natriumdithionit oder [illegible] zu den entsprechenden Amino-heterocyclen [illegible] (die in der [illegible] Form cyclischer Amidine dar-



[illegible] stimmung im Verhalten acyclischer wie [illegible] ne unter reduktiven Bedingungen legt [illegible] ahe, daß auch die von La ROCCA und Mitarb. [illegible] 6-Benzyl- [illegible] [illegible] ne darstellen. Vermutlich ist sogar

57



Die weiteren Unterteilungen der Hauptteile erfolgt nach [illegible] der Nitriloxyde sowie nach [illegible] der [illegible]. Bei den einzelnen Untergruppen [illegible] [illegible], [illegible] aufgeführt. Synthesen [illegible] Untergruppen auf der Basis einer 1.3-dipolaren Cycloaddition[1] von Nitriloxiden an ungesättigte Verbindungen [illegible] erwähnt, wenn die Bildung des Nitriloxids aus Hydroxamsäurehalogenid erfolgt.

[1] [illegible] ...tionen der 1.3-dipolaren Cyclo- [illegible] Erzeugung von Nitriloxiden aus [illegible] werden unter B [illegible] (S.201) und [illegible] beschrieben.

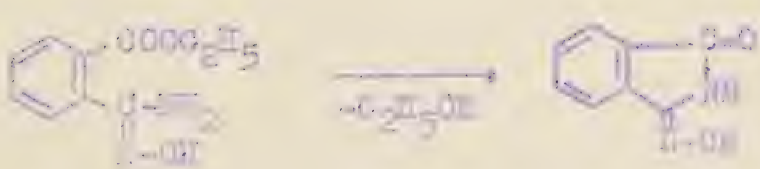
Wird Bernsteinsäure-dinitril mit 2 Mol Hydroxylamin umgesetzt, so cyclisiert das intermediär entstehende Bernsteinsäure-bis-amidoxim zum 2,5-Dihydroxyimino-pyrrolidin /498/.

### 3.2.1.2 Isoindole

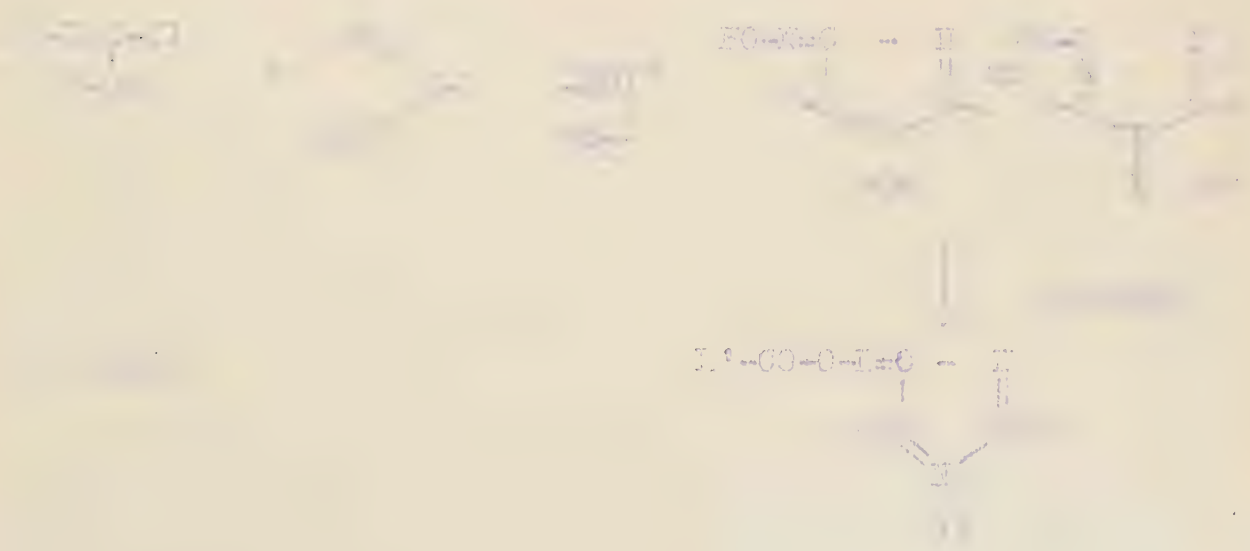
Analog dem Bernsteinsäure-dinitril (s. 3.2.1.1) läßt sich auch Phthalsäure-dinitril mit Hydroxylamin zum Phthalsäure-bis-amidoxim 5 umsetzen, aus dem unter Ringschluß das 1,3-Dihydroxyimino-isoindolin 6 erhältlich ist /75/.

5 6

Phthalsäureäthylester-amidoxim 7, das aus o-Cyan-benzoesäureäthylester und Hydroxylamin entsteht, geht unter Alkoholabspaltung leicht in das 3-Hydroxyimino-isoindolinon-(1) 8 über /470/.

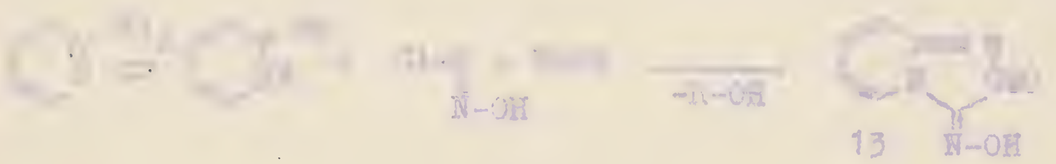



7 8

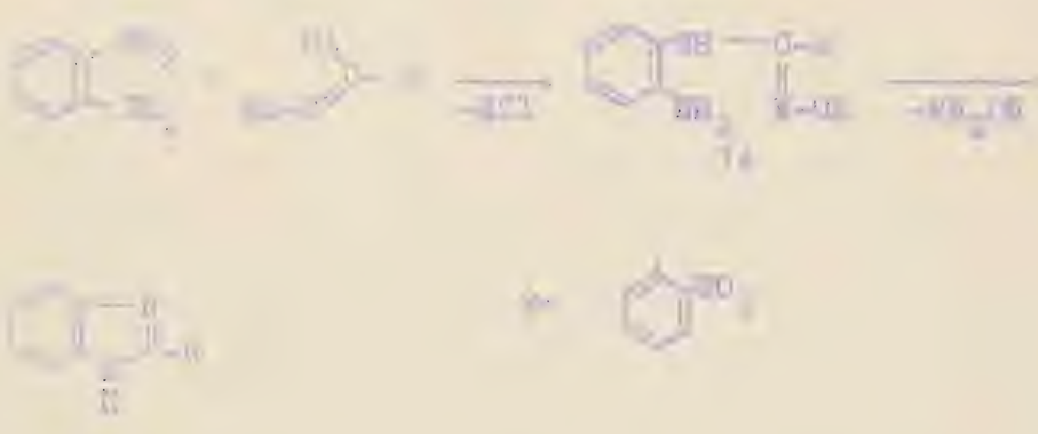


12

[illegible] unter Alkoholabspaltung [illegible] wasserstoff-reichere 2.3-Dihydro-imidazo[1.2-a]pyridin-Derivat 13 in der Hydroxamsäureform vor /[illegible], 230/.



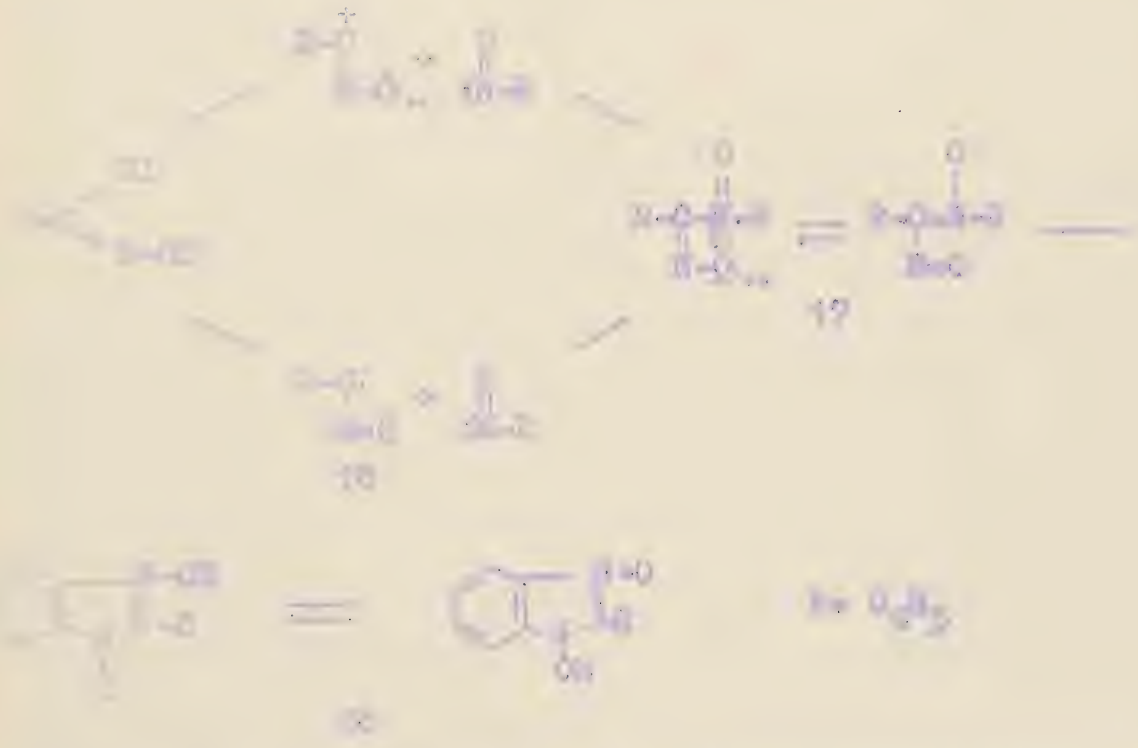

[illegible] benzhydroxamsäurechlorid mit o-Phenylendiamin [illegible], so erfolgt eine [illegible] Eliminierung der [illegible]-Gruppe. Es entsteht - vermutlich über die Stufe des N-(o-Aminophenyl)-p-nitro-benzamidoxims 14 - das 2-(4-Nitrophenyl)-benzimidazol 15 /628/.[1)]



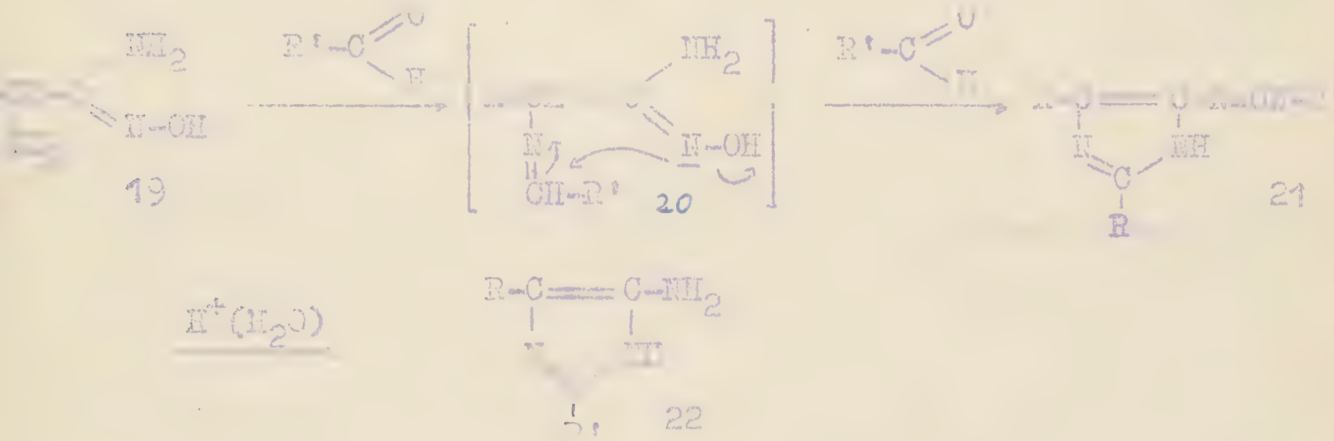
15

---

1) Bei der Umsetzung von [illegible]-hydroxamsäurechloriden mit o-Phenylendiamin tritt hingegen ein andersartiger Ringschluß unter Beteiligung der CO-Gruppe des Hydroxamsäure-chlorids ein, wobei 1.2-Dihydro-chinoxaline gebildet werden /[illegible]/ (vgl. S. [illegible]).



von α-Amino-α-phenyl-acetamidoxin 19 mit aromatischen Aldehyden (Molverhältnis 1:2, 70-80°, Benzol, Essigsäure) erhalten. Hierbei bilden sich – vermutlich über die Stufe der α-Aryl-idenamino-α-phenyl-acetamidoxime 20[1] – zunächst die 4(5)-Arylidenamino-2.5(4)-imidazole 21, die dann zu den Amino-imidazolen 21 hydrolysiert werden /42,43/.

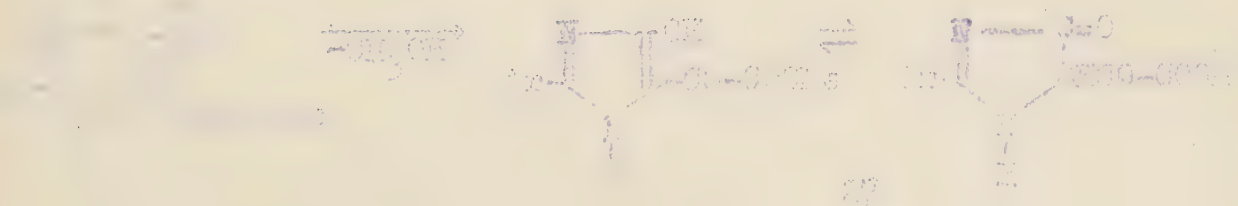


Das α-Amino-amidoxim reagiert demnach mit Aldehyden in anderer Weise als zahlreiche weitere Amidoxime, die zu $\Delta^2$-1.2.4-Oxadiazolinen umgesetzt werden /700/ (vgl. S.244), wobei das [illegible]

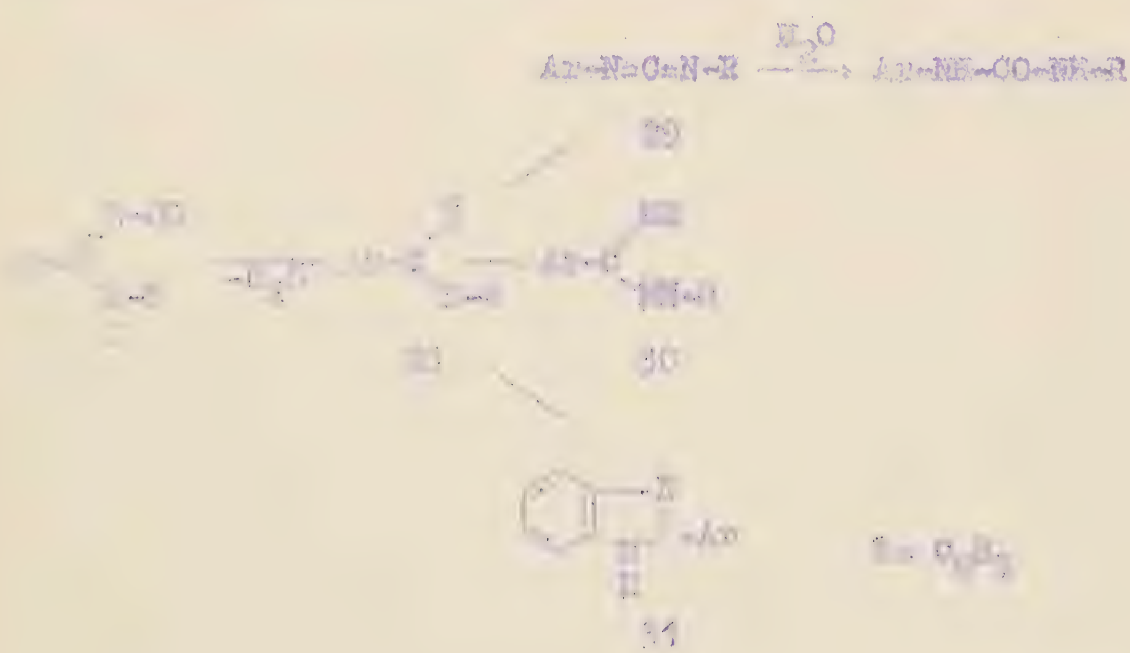
[illegible]r eine neue Bildungsweise von Imidazolen aus aromatischen [illegible]idoximen und Acetylencarbonsäureestern ist kürzlich berichtet worden. Aus Benzamidoxim und Propiolsäureester entsteht [illegible][2] [illegible]

1) [illegible]

2) [illegible]

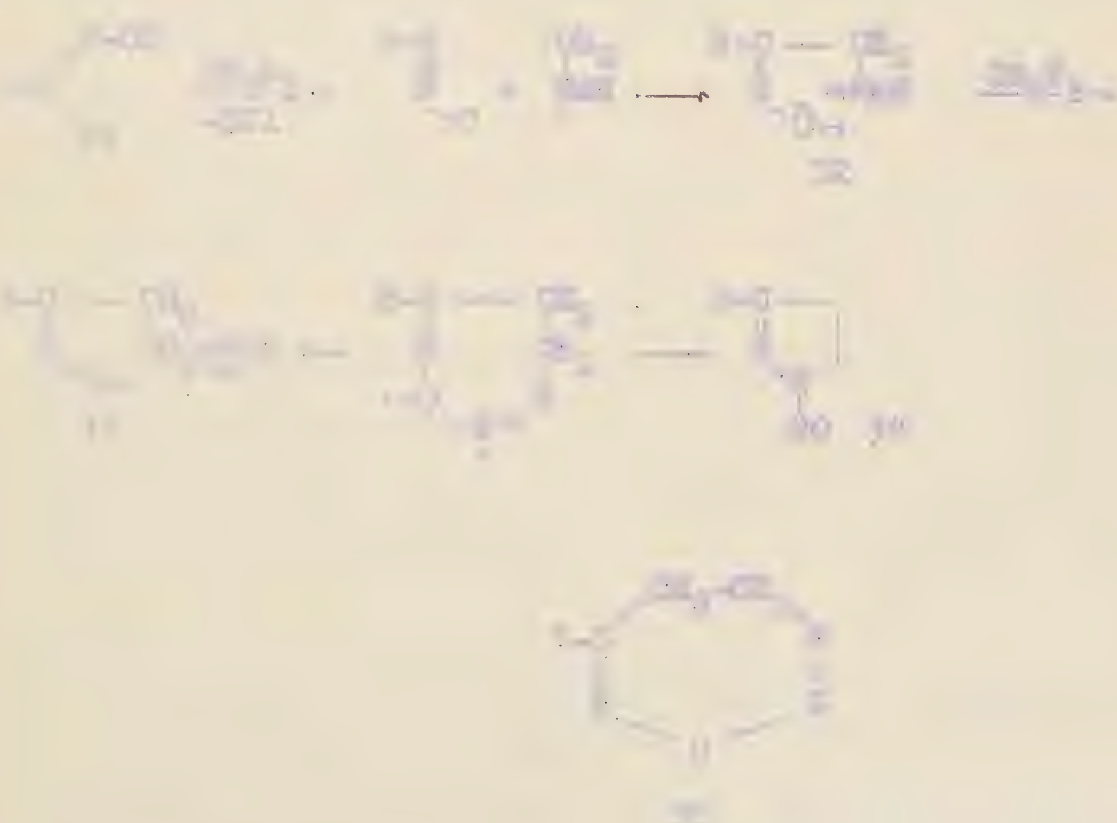


N-Phenyl-anthranilsäure reagieren unter der Einwirkung von Benzol-sulfochlorid oder Phosphoroxychlorid in Pyridin in noch nicht vollständig geklärter Reaktion zu einem Gemisch von Carbodiimid, Anilin und Benzimidazol /91,146,S.1,522/. Die Reaktion beginnt offenbar mit der [illegible] des Amidoxims unter Bildung eines Azomethin-nitrens 28, welches sich in unterschiedlicher Weise stabilisiert: Durch Umlagerung bildet sich Carbodiimid 29, aus dem bei Anwesenheit wäßriger Basen N,N'-Diaryl-Harnstoff entsteht, eine teilweise [illegible] des Nitrenmoleküls führt zum Anilin 30 /[illegible]/, die Umwandlung zum Benzimidazol 31 soll über die Stufe eines [illegible] ablaufen /92/.



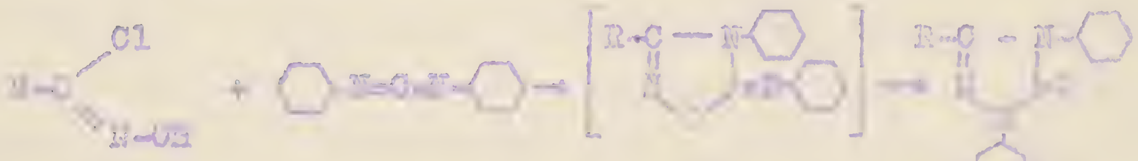
[illegible]

Benzhydroximsäurechlorid reagiert mit Diazomethan in Äther bei Raumtemperatur unter Eliminierung von Stickstoff und HCl zu 1-Nitroso-3-phenyl-$\Delta^2$-pyrazolin 36. Der Mechanismus dieser Umsetzung ist nicht vollständig geklärt. Da auch Benzonitriloxid mit Diazomethan die gleiche Verbindung ergibt, [illegible] Zwischenstufe. Nach LO VECCHIO /437/ reagiert dieses mit [illegible]



## 3.2.1.5 Triazole

Durch Erhitzen von 5-Nitro-furan-2-carbohydroximsäurechlorid 36 mit Cyclohexylcarbodiimid in Toluol entsteht unter Chlorwasserstoffentwicklung das 1,4-Dicyclohexyl-3-[(5-nitro-furyl)-(2)]-$\Delta^2$-1,2,4-triazolinon-(5) 38 /616/. Zum Reaktionsverlauf wird angenommen, daß zunächst in einer "thermischen 1,3-dipolaren Cycloaddition des Hydroximsäurechlorids" /616, 624/[1] und des Carbodiimids ein $\Delta^2$-1,2,4-[illegible]-(5)[2] 37 gebildet wird, das sich unter [illegible] zum 1,2,4-Triazol-Derivat umlagert.



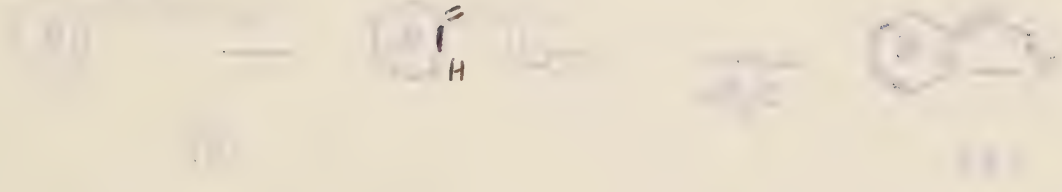
36 37 38

Die aus Hydroxylamin und N[1]-Acyl-[illegible] hergestellten N[3]-Hydroxy-N[1]-acyl-amidrazone ([illegible]) 39, welche eine enge strukturelle Verwandtschaft zu [illegible] besitzen, lassen sich durch Einwirkung wäßriger Natronlauge zu den [illegible]

---

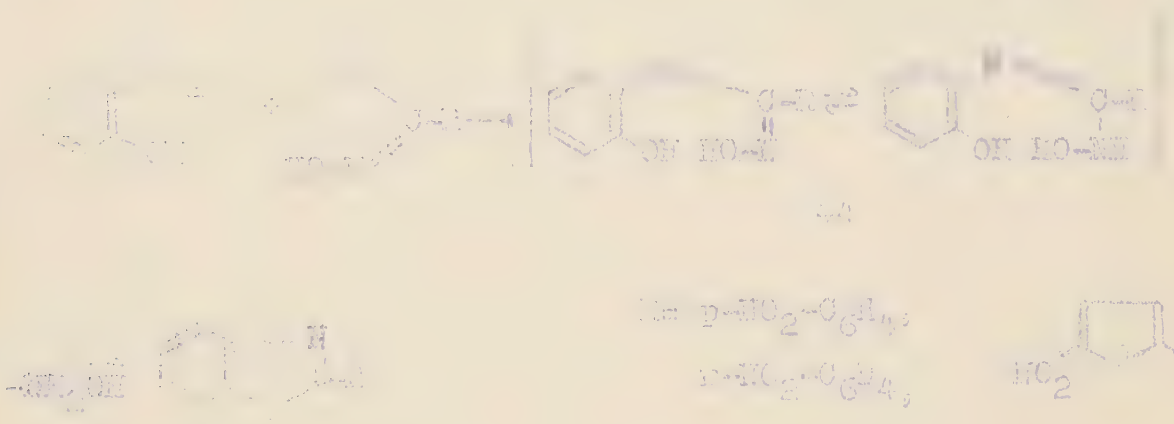
[1] Nach HUISGEN /616,624/ reagiert hierbei das Hydroximsäurechlorid mit dem dipolarophilen Reaktionspartner ohne daß ein Nitriloxid frei auftritt.

[2] Durch 1,3-dipolare Cycloaddition von p-Nitro-benzonitriloxid (aus p-Nitro-benzhydroximsäurechlorid) und Diphenylcarbodiimid in Gegenwart von [illegible] erhielten GRUNDMANN und FICHTER /295/ ein 2:1-Addukt ([illegible]), wobei ebenfalls eine Verbindung vom Typ 37 als Zwischenverbindung angenommen wird.



1.3.4.6 [illegible], Benzisoxazole

Die Umsetzung von Hydroxamsäurechloriden mit Aminen führt [illegible] Amidoximen. Wird o-Aminophenol mit Hydroxamsäurechloriden umgesetzt, entstehen Benzoxazole [illegible], indem die zunächst gebildeten N-(o-Hydroxyphenyl)-amidoxime [illegible] unter Abspaltung von Hydroxylamin weiterreagieren /[illegible]/.



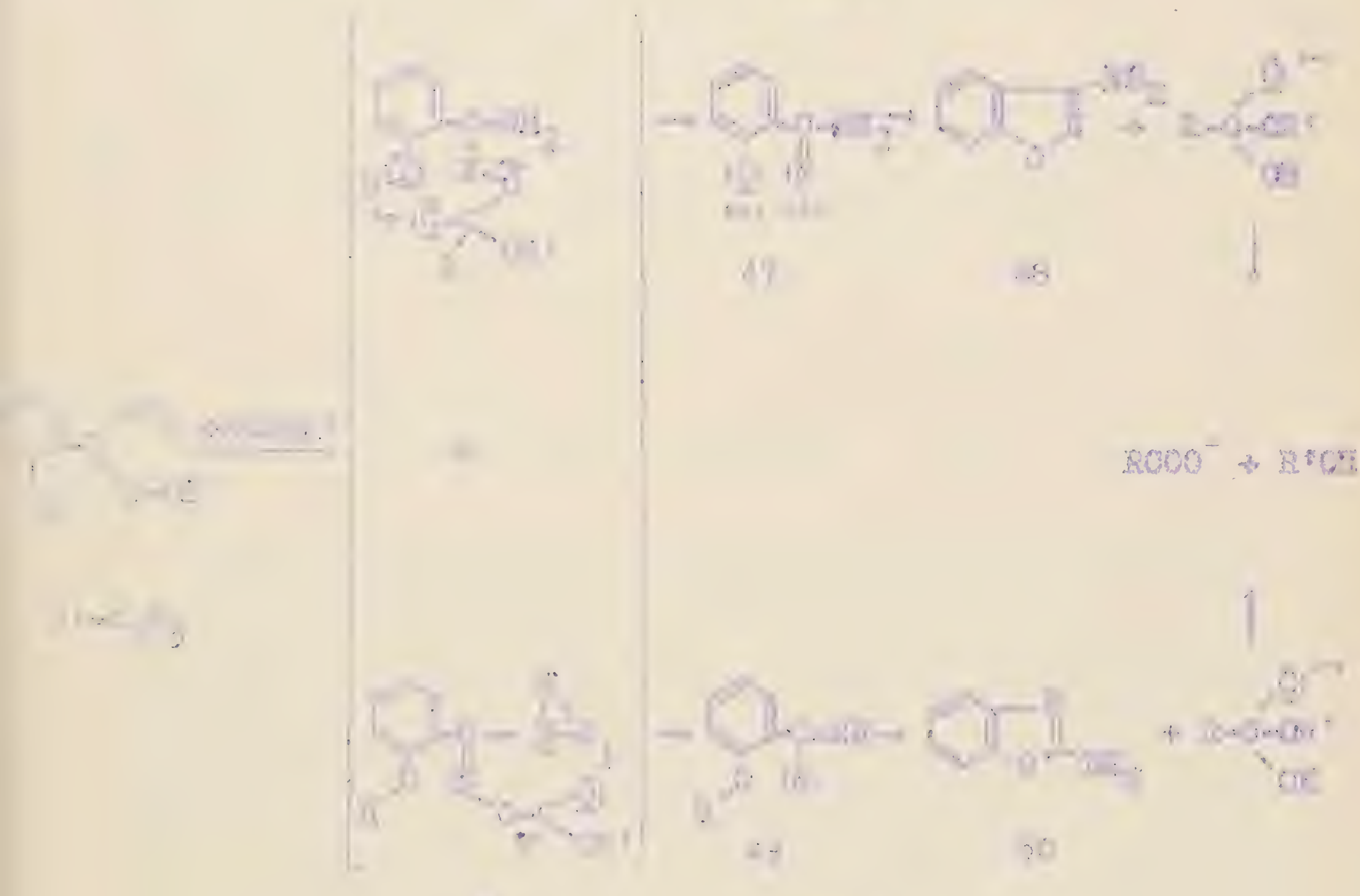

[illegible]benzamidoxim setzt sich mit Estern in Gegenwart von [illegible]

[illegible] in 1.2.4-Oxadiazole übergeführt werden [illegible].230), zu einem Gemisch von 3-Amino-benzisoxazol 49 und 2-Amino-benzoxazol 50 um /303/.

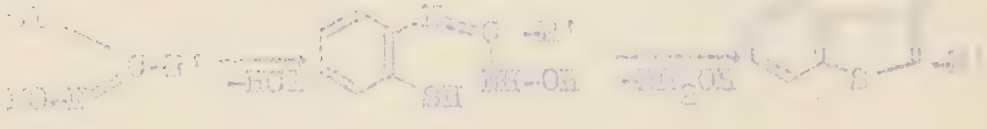
Die zunächst entstehende anionische Zwischenstufe 46 reagiert dabei unter Austritt von Äthanol und Carboxylat-Anion (und nicht wie im Falle einer Oxadiazolbildung unter Abspaltung von Alkohol und Hydroxylion), wobei sowohl die phenolische OH-Gruppe (Weg A) als auch die Aminogruppe des Amidoxims (Weg B) als Protonendonator fungieren kann. Die Stabilisierung der reaktionsfähigen Zwischenstufe 47 durch Ringschluß

führt zum 3-Amino-benzisoxazol 48, während das 2-Amino-[illegible] 50 durch eine [illegible] des [illegible] 47 mit nachfolgender Cyclisierung gebildet wird.

Weg A




Weg B



51

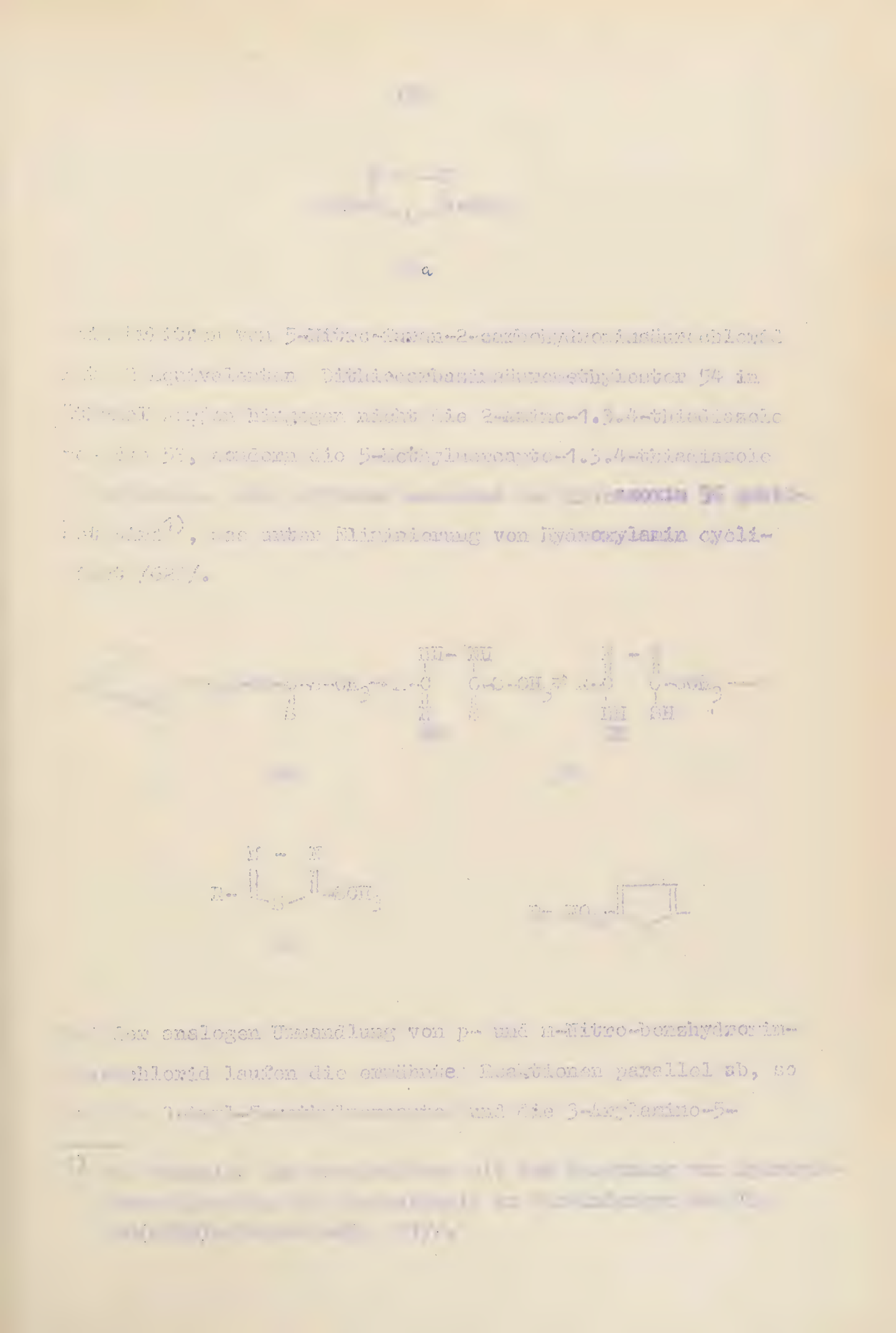
In diesen Zusammenhang sei erwähnt, daß Tris-dimethylamino-phosphin mit N-monosubstituierten Amidoximen zu den Phosphorsäuretriamiden 52a und mit O-methylsubstituierten Amidoximen zu 1,3,2-Diazaphosphetidinen 53 reagieren /429/.

52a

53

Durch Umsetzung von Hydroximsäurechloriden mit Dithiocarbamidsäuremethylester 54 lassen sich sowohl Amino- als auch Mercapto-[illegible] rollen /189,230,610/, wobei die Reaktion von der Art des Hydroximsäurechlorids (bzw. von [illegible]sen) abhängig ist. So erhält man aus [illegible]rechloriden und 54 die 2-Arylamino-5-methyl-[illegible]-thiadiazole 53a /189,230/, die aus intermediär [illegible]

1) 1,3,4-Thiadiazole, die über die Stufe [illegible] abläuft, wird im Kapitel "Ringbildung [illegible]es Hydroximino-Sauerstoffatoms" (S. 310)

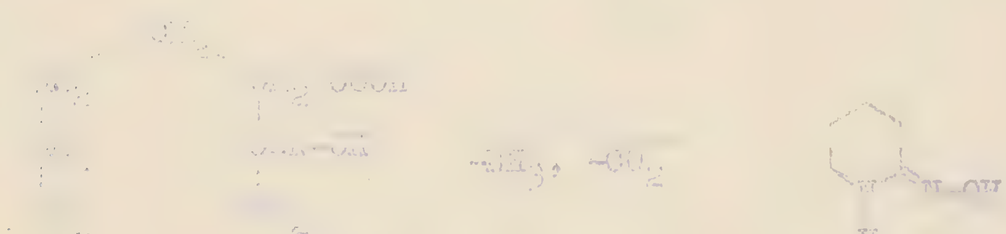


[illegible] 1,3,4-Thiadiazol [illegible] werden /320/.

## [illegible] Sechsgliedrige Heterocyclen

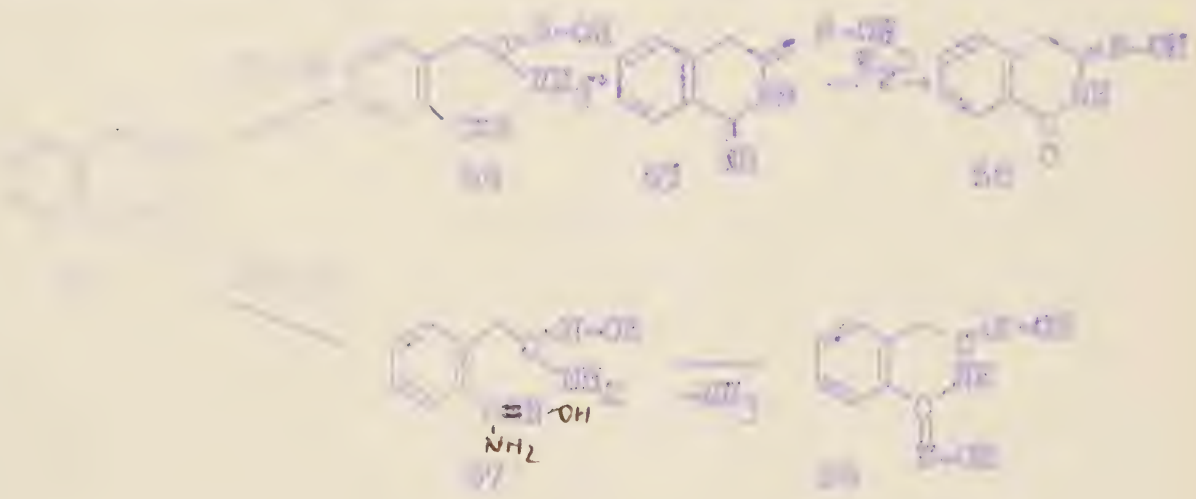
### [illegible].1 Pyridine

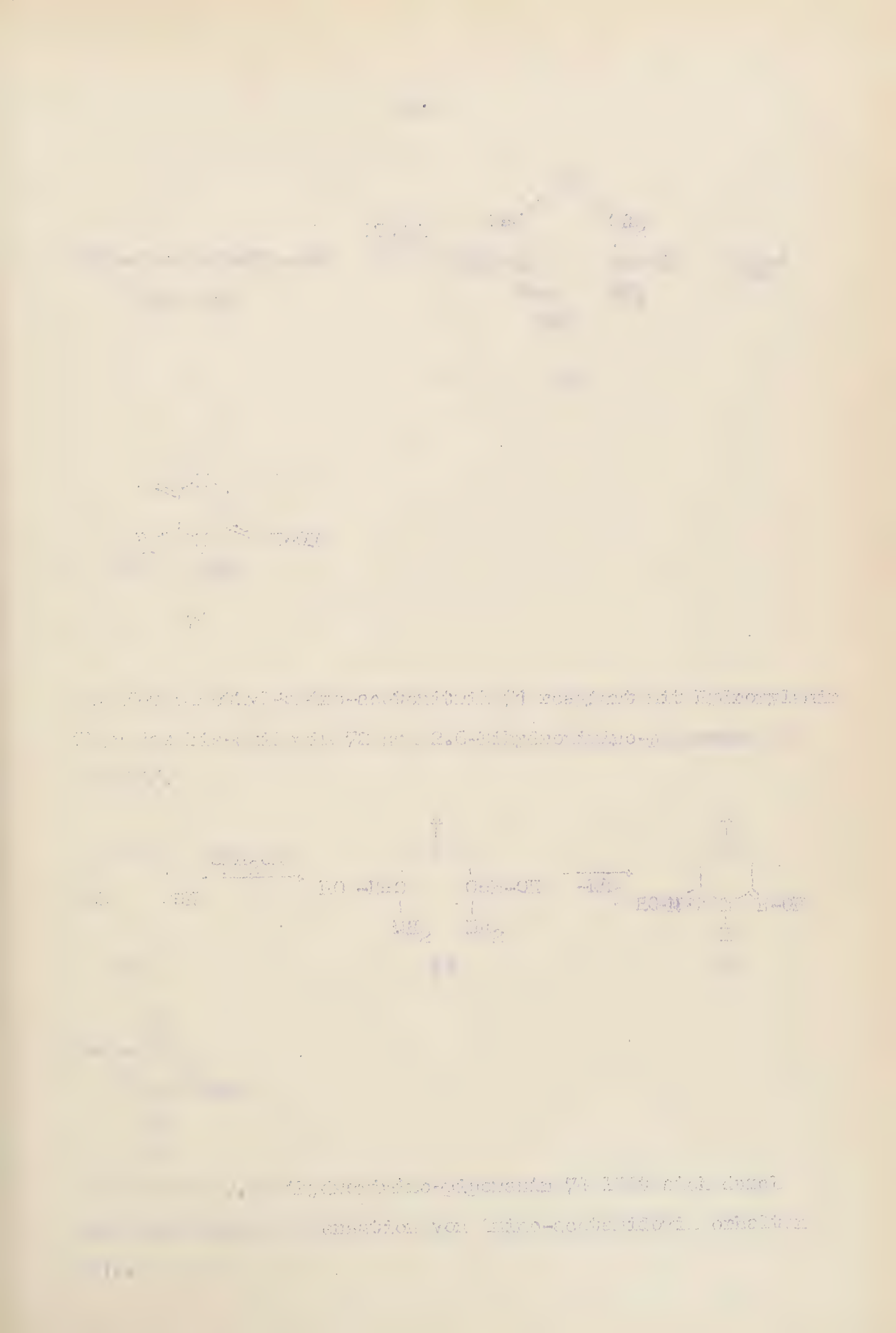
[illegible] 2-Nitro-piperidin 59 entsteht durch Ringschluß des bei der Umsetzung von α-(ω'-Nitro-propyl)-malonsäuremononitril mit Glycin intermediär gebildeten α-(ω'-Aminopropyl)-[illegible] 58 /575/.



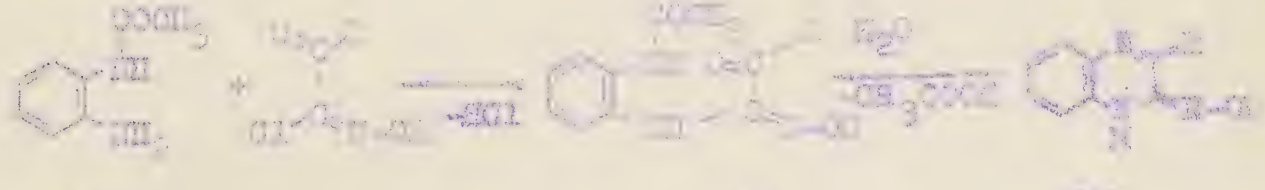
58 59

[illegible] 60 und Glutarsäure-[illegible] 61 ist das 6-Hydroxyimino-piperidon-(2) dargestellt





Da sich C-Acyl-formhydroximsäurechloride mit aliphatischen und aromatischen Aminen unter Austritt von Chlorwasserstoff zu Amidoximen umsetzen (S.119), ist es wahrscheinlicher, daß auch die Reaktion mit o-Phenylendiamin analog unter Elimination von HCl und Anlagerung der Hydroximinogruppe erfolgt und die cyclischen Amidoxime 84 gebildet werden (Weg B).
Setzt man die C-Benzoyl-formhydroximsäurechloride 82 (R= Aryl) mit o-Phenylendiamin in äthanolischer Lösung um, so entstehen in der Tat die 3-Aryl-1,2-dihydro-chinoxalinone 84 (R= Aryl) mit überwiegend guten Ausbeuten /95/, ohne daß sich Hinweise für die Bildung von Chlor-chinoxalinen oder Folgeprodukten finden lassen (vgl. S.189).
Das C-Acetyl-formhydroximsäurechlorid 82 (R= $CH_3$) verhält sich analog und reagiert zum 3-Methyl-1,2-dihydro-chinoxalin 84 (R= $CH_3$).
In Tabelle 6 sind die nach Reaktionsweg B synthetisierten Verbindungen 84 a zusammengestellt.
Wird C-Benzoyl-formhydroximsäurechlorid mit N-Acetyl-o-phenylendiamin, bei dem eine Aminogruppe für den Ringschluß blockiert ist, umgesetzt, so läßt sich das acyclische Amidoxim 85 als Zwischenverbindung isolieren, das bei Behandlung mit verdünnten wäßrigen Säuren oder Alkalien unter Entacylierung zum 3-Phenyl-2-hydroximino-1,2-dihydro-chinoxalin cyclisiert /95/.



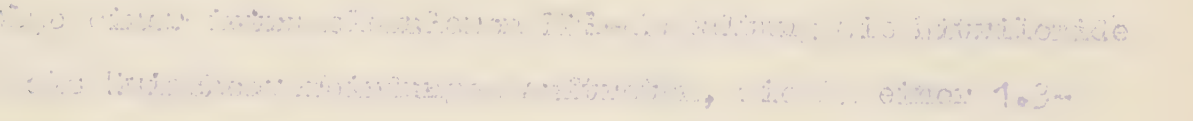
R= $C_6H_5$ 85 84b

[illegible]

| Nr. | R | Fp (°C)[a] ([illegible]) | Ausb. (%) | Formel (Mol.-Gew.) | Analysen C | H | N | Lit. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [illegible] | [illegible] | 238–24[illegible][b] (Methanol) | 61 | $C_{[illegible]}H_{[illegible]}N_3O$ (175,2) | 61,70 / 61,31 | 5,17 / 5,2[illegible] | 24,[illegible] / 24,54 | [illegible] |
| [illegible] | [illegible] | 2[illegible]1–2[illegible]3 (Äthanol) | 75 | $C_{14}H_{11}N_3O$ (237,36) | 7[illegible],85 / 7[illegible] | 4,65 / [illegible] | 17,71 / 17,6[illegible] | [illegible] |
| c | $3\text{-}OH\text{-}C_6H_4$ | 246–248 ([illegible]) | c) | $C_{14}H_{11}N_3O_{[illegible]}$ ([illegible]) | [illegible] | 4,34 / [illegible] | 16,59 / [illegible] | " |
| d | $3\text{-}CH_3\text{-}C_6H_4$ | 175 (Äthanol) | 68 | $C_{15}H_{13}N_3O_2$ (267,3) | 67,4[illegible] / 67,64 | 4,9[illegible] / 4,98 | 15,72 / 16,[illegible] | " |
| [illegible] | [illegible] | [illegible] ([illegible]) | [illegible] | [illegible] ([illegible]) | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] |
| [illegible] | $3\text{-}C_6H_5CO\text{-}C_6H_4$ | 196–198 (Äthanol/Dioxan) | 82 | $C_{21}H_{15}N_3O_3$ (3[illegible]7,4) | 70,58 / 7[illegible],59 | 4,23 / 4,25 | 11,7[illegible] / 11,7[illegible] | |
| [illegible] | $3\text{-}NO_2\text{-}C_6H_4$ | 235–236 (Dioxan/Äther) | 52 | $C_{14}H_{10}N_4O_3$ (282,3) | 59,56 / 59,57 | 3,58 / 3,86 | 19,85 / 20,29 | " |
| [illegible] | [illegible] | [illegible] (Dioxan) | [illegible] | [illegible] ([illegible]) | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] |
| [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] ([illegible]) | [illegible] | [illegible] | [illegible] | [illegible] |
| [illegible] | $C_6H_5(CH_3)$ | [illegible] ([illegible]) | [illegible] | [illegible] ([illegible]) | [illegible] | [illegible] | [illegible] | |

a) [illegible]

b) [illegible] c) [illegible]

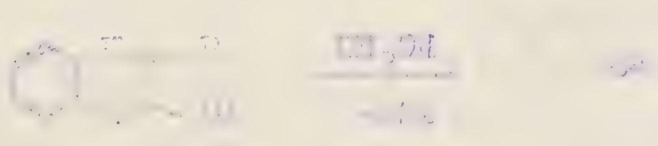


stufe angenommen werden kann, ist eine direkte Substitution des Halogens durch die Aminogruppe als Bildungsweise für die Amidoxime 83 bzw. die cyclischen Amidoxime 84 ebenfalls nicht auszuschließen. Fehlen von Furoxan-Derivaten, [illegible] der Nitriloxide, als Nebenprodukten der Reaktion, spricht ebenso gegen das Auftreten einer Nitriloxidstufe.

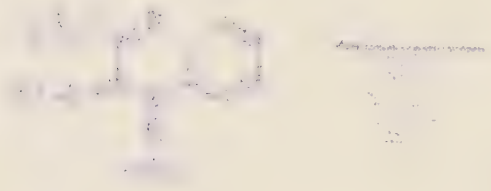
Eine weitere Möglichkeit zur Bildung von 2-Hydroximino-1.2-dihydro-chinoxalinen besteht in der Umsetzung von O-Acyl-formamidoximen mit o-Phenylendiamin in Gegenwart von verdünnten Säuren, wobei eine Cyclisierung unter Wasser- und Ammoniakabspaltung erfolgt /95/:

84b

Aus der unabhängigen Synthese - Erhitzen von 3-Aryl(bzw. Alkyl)-2-halogeno-chinoxalinen 87 mit einer äthanolischen Lösung von Hydroxylamin im Bombenrohr (120°, 6 Std.) in Gegenwart von Natriumacetat - geht die Struktur der Verbindungen 84 eindeutig hervor /95/

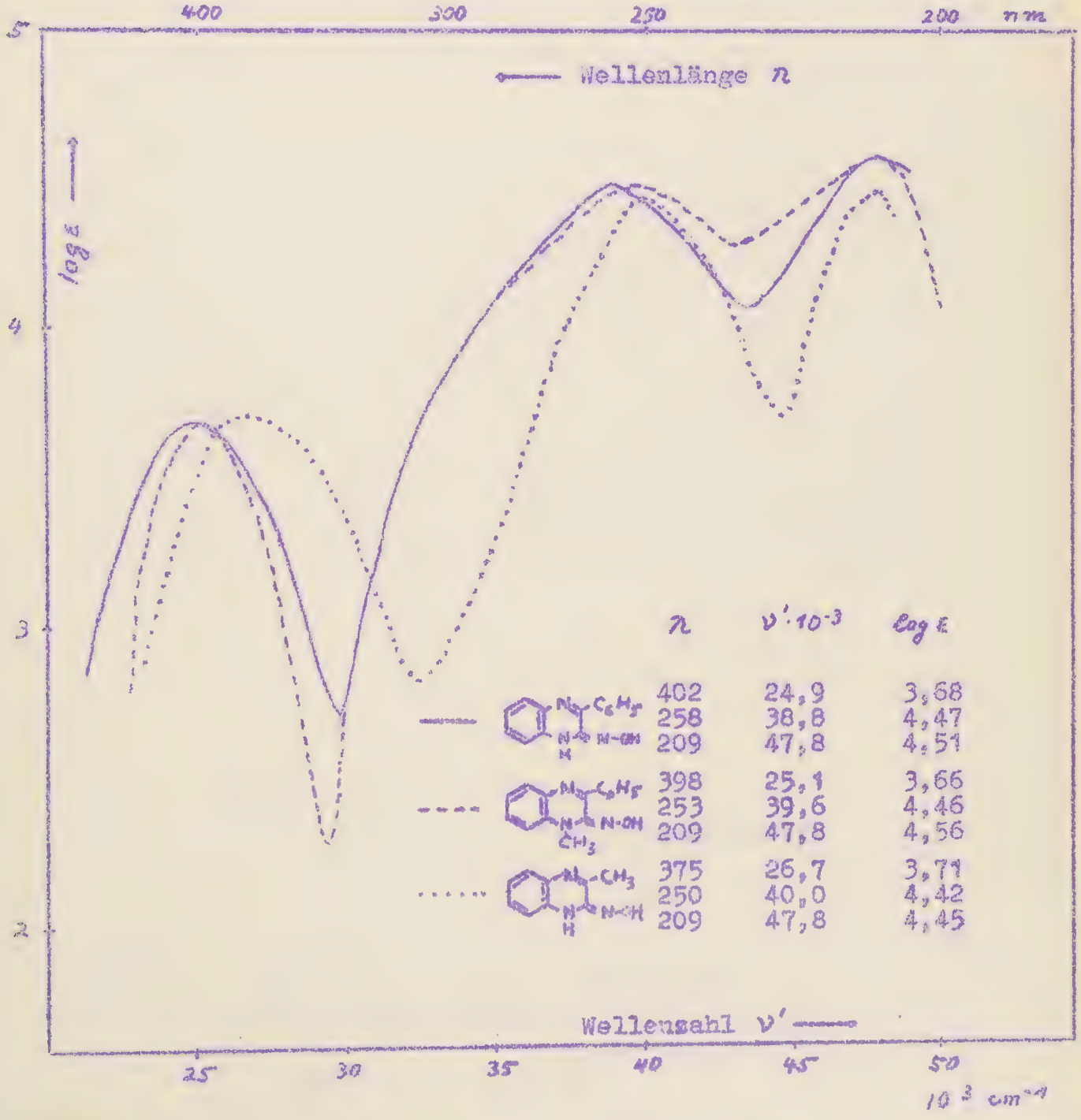


Die 2-Hydroximino-1,2-dihydro-chinoxaline 84 (A) sind tautomer mit den 2-Hydroxylamino-chinoxalinen der Formel B. Die Ähnlichkeit der IR-Spektren dieser Verbindungen mit dem Spektrum

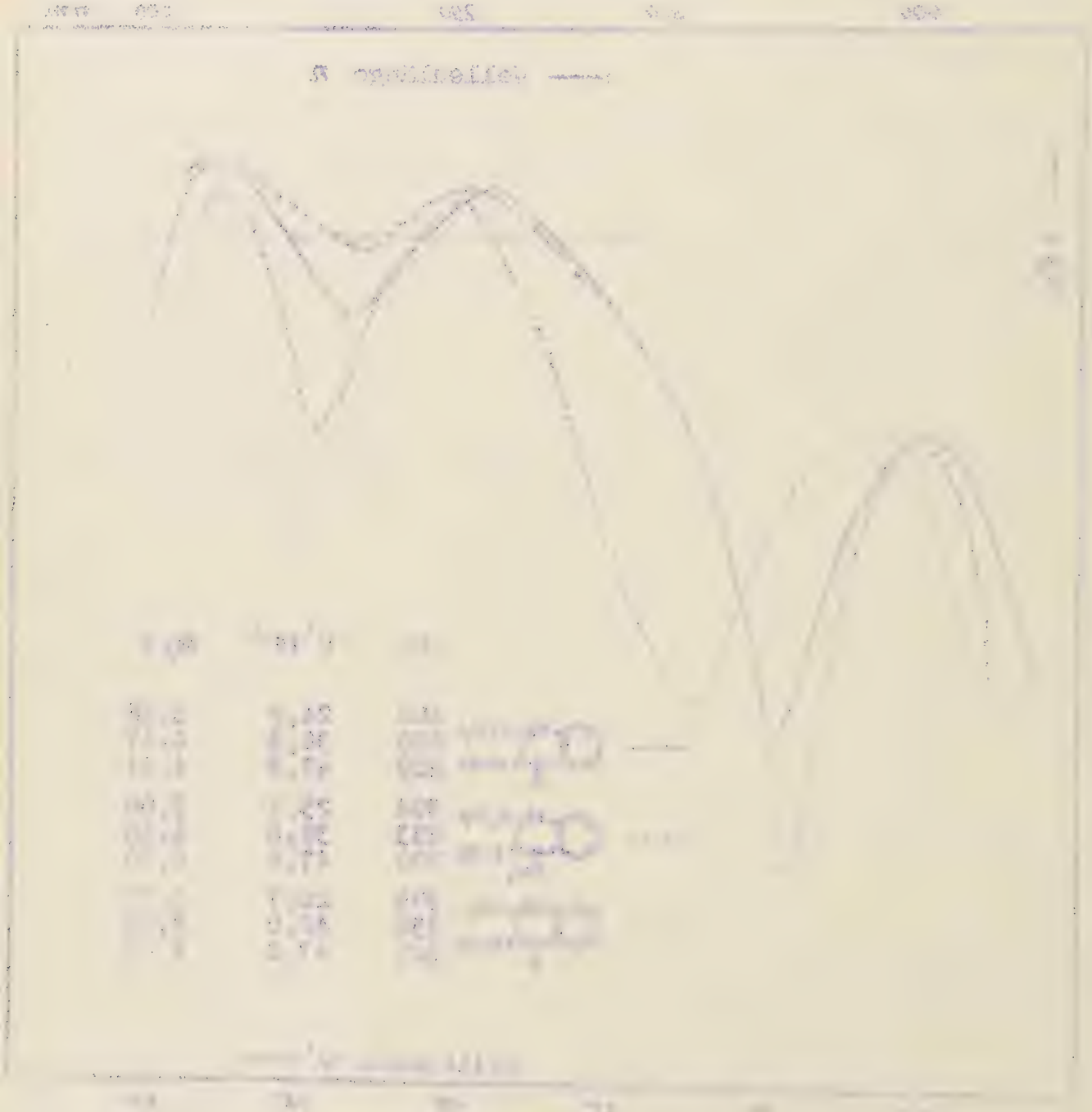


des 2-Hydroximino-1-methyl-1.2-dihydro-chinoxalins 90 (R= $C_6H_5$) /95/ (Abb. 1), das in der Hydroximino-1.2-dihydro-Form (entsprechend A) fixiert ist[1] deutet darauf hin, daß

Abb. 1 UV-Spektren von 2-Hydroximino-1.2-dihydro-chinoxalinen in Methanol



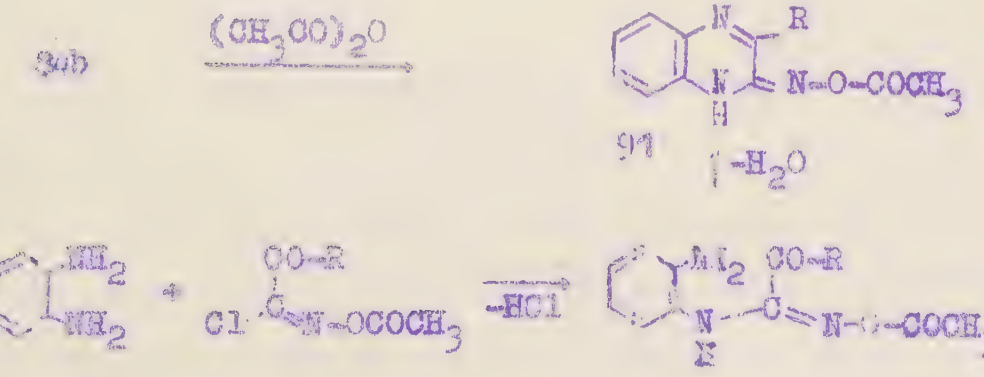

1) Zur Darstellung von 90 vgl. S. 188.



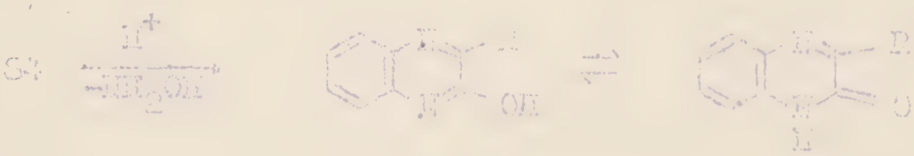
auch die N-unsubstituierten Verbindungen in der Hydroxamform I vorliegen. Sie verhalten sich damit analog den entsprechenden 2-Oxo- und 2-Thio-1,2-dihydro-chinoxalinen, die cyclische Amid- bzw. Thioamidstruktur besitzen /146/. Auch das 2-Hydroximino-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin tritt in der cyclischen Amidoxim-Form auf /307/.

Die Verbindungen 84 zeigen amphoteren Charakter und bilden mit Laugen, sowie auch mit Mineralsäuren ($HCl$, $H_2SO_4$) gut kristallisierende Salze. So im Erhitzen von 84b mit Essigsäureanhydrid erfolgt Acylierung, wobei das O-Acetyl-Derivat 91 gebildet wird. Eine Acylierung am Ring-N tritt hierbei nicht ein. Die Reaktion ist vergleichbar mit der acyclischen Amidoxime, die durch Acetanhydrid ebenfalls in O-Acyl-Derivate übergehen /90/.

Die Struktur des aus 84b erhaltenen O-Acetyl-Derivates 91 geht eindeutig aus der Kondensation des o-Phenylendiamins mit dem O-Acetyl-C-ethoxyl-formhydroximsäurechlorid 92 hervor, bei der über die Stufe des isolierbaren O-Acetyl-N-(o-amino-phenyl)-C-ethoxyl-formamidoxims 93 ebenfalls 91 entsteht.



Beim Erhitzen der 2-Hydroxyimino-1.2-dihydro-chinoxaline 84 mit verdünnten Mineralsäuren tritt Hydrolyse unter Bildung der 2-Hydroxy-chinoxaline 94 (Chinoxalinone-(2) 94a) ein /95/.



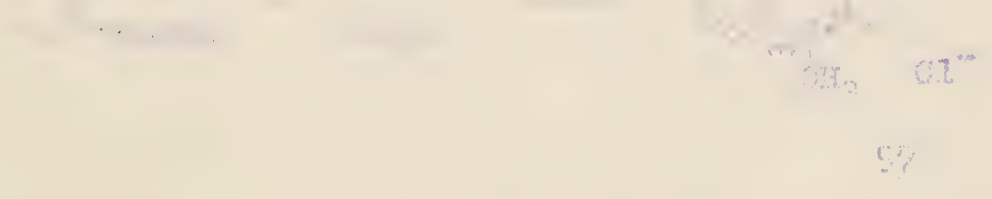
94 94a

Von praktischen Interesse ist die leichte Reduzierbarkeit [illegible] thionit in wäßrig-alkoholischer Lösung, wobei 2-Amino-chinoxaline 95 entstehen, die somit aus C-Acyl-formhydroximsäure-Derivaten leicht zugänglich werden /110/. Amino-chinoxaline haben chemotherapeutische Bedeutung als Antipyretica, Analgetica, Antiphlogistica und Bakteriostatica /67,651/ und können auch als Ausgangsverbindung der bakteriostatisch wirksamen Sulfonamido-chinoxaline ("Sulfachinoxaline") dienen /179, 380,396[1]/.

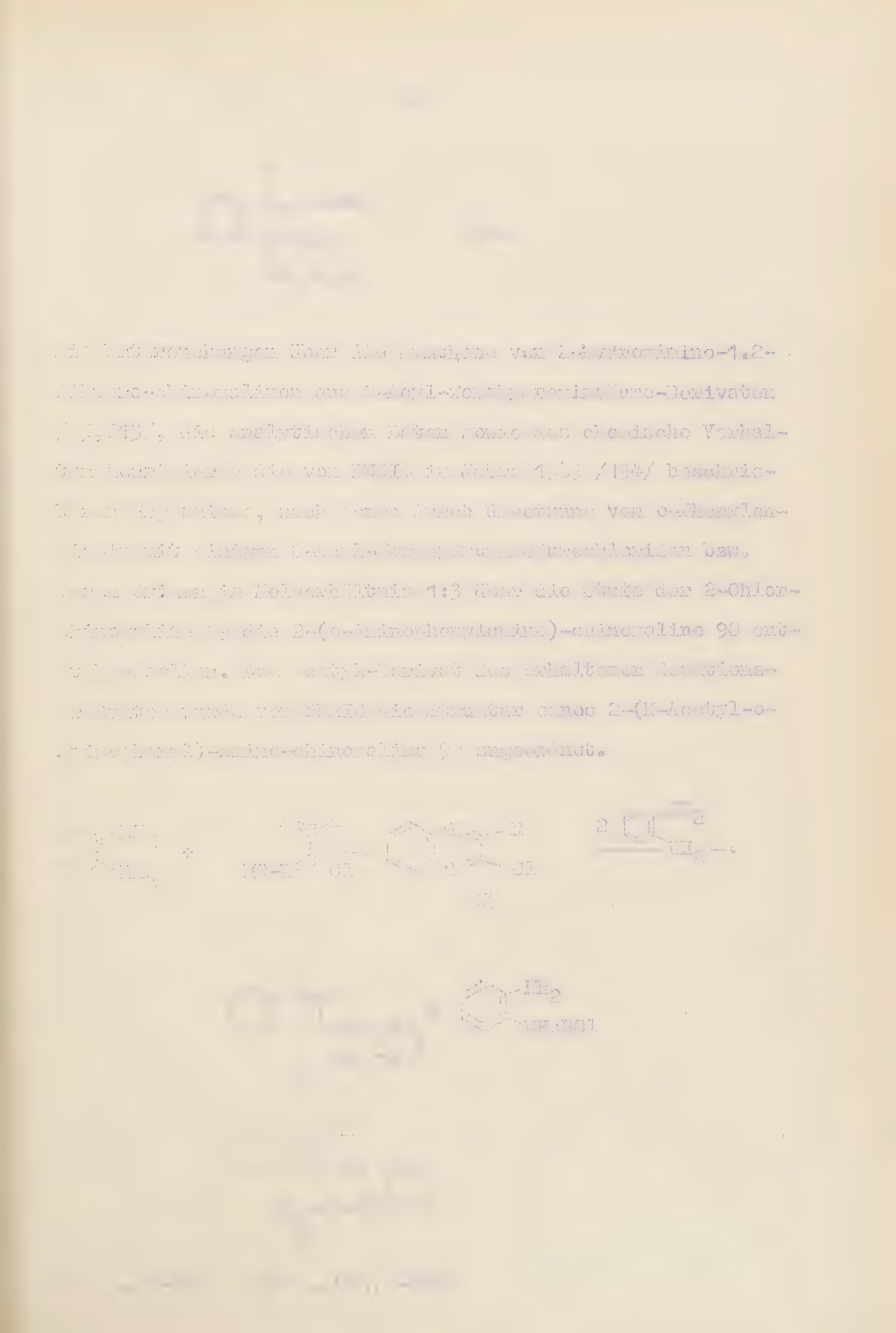
95

[illegible] -2-hydroximino-1.2-dihydro-chinoxaline aus Furyl-[illegible]-hydroximsäurechlorid und o-Phenylendiamin synthe-[illegible], von denen das 5-Nitro-furyl-Derivat eine hohe

1) [illegible]



97



Ein Strukturbeweis für die synthetisierten Verbindungen wurde nicht gegeben. Die Strukturzuordnung stützte sich lediglich auf die Werte der N-Analyse. Die von [illegible] beschriebenen Ergebnisse, die auch in mehrere Monographien Eingang fanden /457,562,656[1]/, ließen sich weder durch die eigenen /95/ noch durch die später durchgeführten Untersuchungen weiterer Autoren /615/ bestätigen. Unabhängig vom Molverhältnis der eingesetzten Verbindungen wurden jeweils die 2-Hydroxiimino-1.2-dihydro-chinoxaline vom Typ 84 erhalten, deren Struktur, wie bereits erwähnt, durch eine unabhängige Synthese - Umsetzung von 3-alkyl- bzw. 3-aryl-substituierten 2-Halogen-chinoxalinen mit Hydroxylamin /[illegible]/ - gesichert ist. Ferner geht aus eigenen Versuchen hervor, daß sich die 2-Chlor-chinoxaline 89, welche von [illegible] als Zwischenverbindungen bei der Bildung von 98 angenommen wurden, unter den angegebenen Bedingungen mit Hydroxylamin nicht umsetzen lassen /110/.

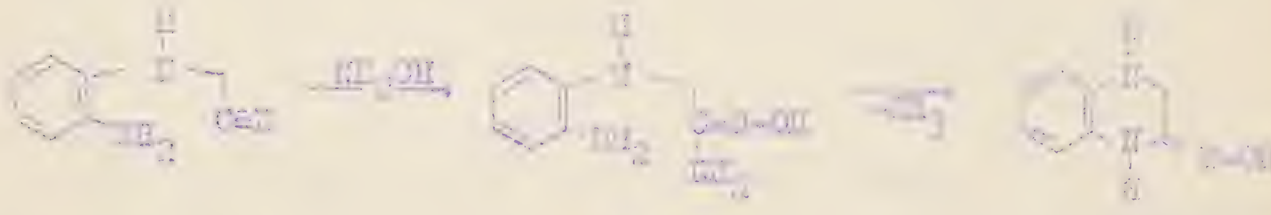
Das in 3-Stellung unsubstituierte 2-Hydroxiimino-1.2-dihydro-chinoxalin 100 wurde kürzlich durch Umsetzung von 2-Amino-chinoxalin mit Hydroxylamin-hydrochlorid sowie auch durch Dehydrierung von 2-Hydroxiimino-1.2.3.4-tetrahydro-chinoxalin 101 mit Azodicarbonsäurediäthylester hergestellt /308/.

100 101

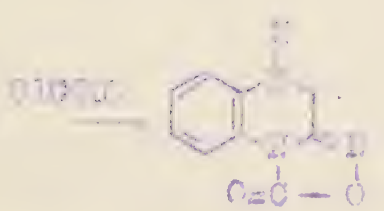
1) [illegible]; Lit. 562, S. 459; Lit. 656, S. 264.

3.2.2.4.2 2-Hydroximino-1.2.3.4-tetrahydro-chinoxalin

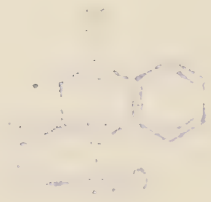
N-(o-Amino-phenyl)-amino-acetonitril (N-Cyanmethyl-o-phenylen-diamin) läßt sich mit Hydroxylamin zu dem 2-Hydroximino-1.2.3.4-tetrahydro-chinoxalin 101 umsetzen, wobei das (nicht isolierte) Amidoxim 102 als Intermediärprodukt auftritt /[illegible]/.



102 101

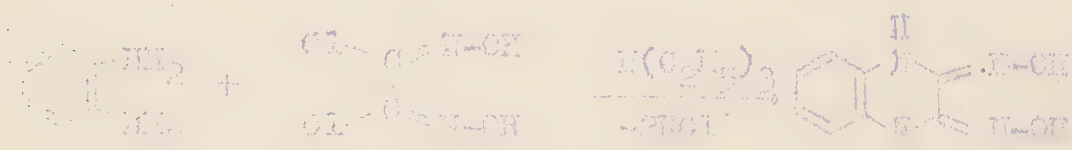
101  103

Durch Reaktion des Hydroximino-tetrahydro-chinoxalins 101 mit Chlorameisensäureester entsteht das tricyclische 1-Oxo-4,5-dihydro-1.2.4-oxadiazolo[4,3-a]chinoxalin 103 /[illegible]/. Beim Erhitzen des 2-Hydroximino-1.2.3.4-tetrahydro-chinoxalins 101 mit Acetanhydrid erfolgt eine Aromatisierung, wobei das 2-Acetylamino-chinoxalin 106 erhalten wird. Nach [illegible] und Mitarb. bildet sich hierbei zunächst das N,O-Diacetyl-Derivat 104, aus dem die $N^4$-Acetyl- sowie die O-Acetoxy-Gruppe in Form von Acetanhydrid abgespalten wird. Das entstandene Fragment 105 stabilisiert sich unter Ausbildung einer C-N-Doppelbindung in 3.4-Position und unter Hydridionenwanderung von C-3 zum positiven monocyclischen Fragment-



## [illegible]

Erhitzt man o-Phenylendiamin mit Oxal-bis-hydroximsäurechlorid in Gegenwart von Triäthylamin um, so entsteht das 2.3-Di-hydroximino-1.2.3.4-tetrahydro-chinoxalin 107, eine Reaktion, die von GRUNDMANN /191/ als 1.3-Addition von Diamin und intermediär entstandenem Oxal-bis-nitriloxid interpretiert wird.



107

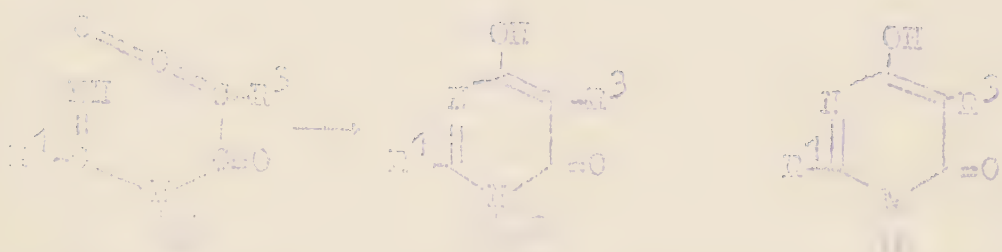
## [illegible] Pyrimidine

Aus C-substituierten Amidoximen und Malonsäure-Derivaten lassen sich unterschiedliche Typen von Pyrimidindionen synthetisieren.

Wird Amidoxim-äther 108 mit C-monosubstituierten [illegible]chloriden in Toluol unter Kühlung umgesetzt, entstehen zunächst die Monoacyl-Verbindungen des Amidoxims, die in Analogie zu den aus Amid-oximen und Malonylchloriden erhaltenen Verbindungen als Ammoniumchloride 109 zu formulieren sind [illegible]. Sie gehen durch Erhitzen für sich oder in Toluol über [illegible] [illegible]-(5) 111 über, wobei die Bildung des Ketens 110 als Zwischenstufe anzunehmen ist[1] /704/.

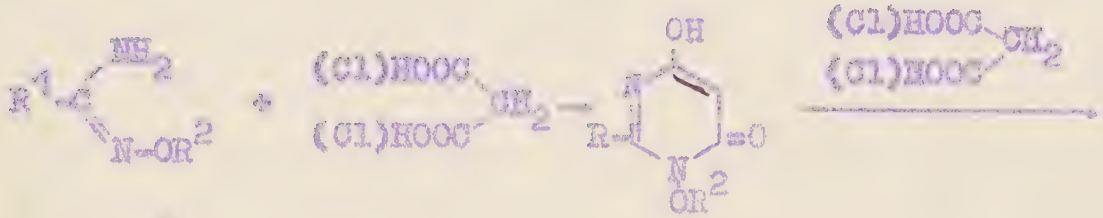
---

[1] [illegible] Cyclisierungsreaktionen mit Malonsäurederivaten [illegible] Ketenderivate als Zwischenverbindungen

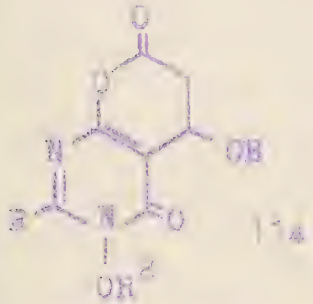


110 111 112

Verbindungen, die in N-3-Position, d.h. in Nachbarschaft zur [illegible] ...addieren durch Thermolyse oder durch eine photochemische [illegible] ...spalten Formaldehyd bzw. Acetaldehyd und gehen in die N-3-unsubstituierten Pyrimidone 112 über /764,765/. Beim Ver[illegible] ...-Stellung [illegible] substituierte Pyrimidone vom Typ 113 darzustellen, wurden [illegible] geringen Ausbeuten (3-7%) die Pyrano-pyrimidone 114 er[illegible], die offenbar durch Reaktion von 113 mit einem weiteren Molekül Malonylchlorid entstanden /764/. Die Verbindungen 114 werden mit weit besseren Ausbeuten auch durch Um[illegible] ...lond[illegible] mit Malons[illegible] von [illegible] ...siert /765/. Die in 5-Stellung [illegible] Pyrimidone 113 lassen sich aus den Amidoximen [illegible] ...orid erhalten /764,765/.

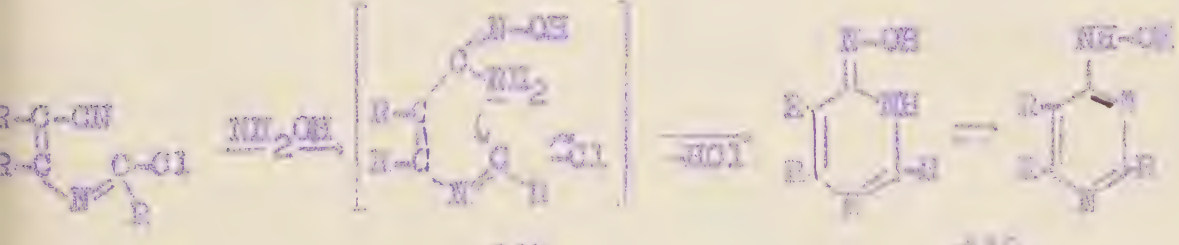


113



114

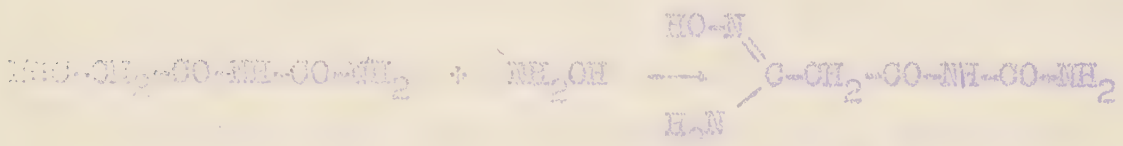
Weitere Beispiele für die Synthese von Pyrimidinen aus Amidoximen sind die bereits im Kapitel "Cyclische Amidoxime" (S. 85) beschriebene Darstellung der 4-Hydroximino-hexahydro-pyrimidine aus 3-Amino-propionsäureamidoxim und Aldehyden /257,258/ sowie die Darstellung des 4-Hydroxylamino-2,5,6-triphenyl-pyrimidins 116 aus 6-[4-Chlor-3-aza-butadien-(1,3)-yl-(1)]-formamidoxims 115 (dargestellt aus 1-Cyan-1,2,4-triphenyl-4-chlor-3-aza-butadien-(1,3) und Hydroxylamin) /246/.



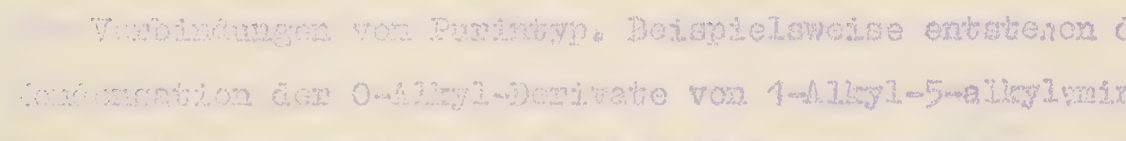
115 116

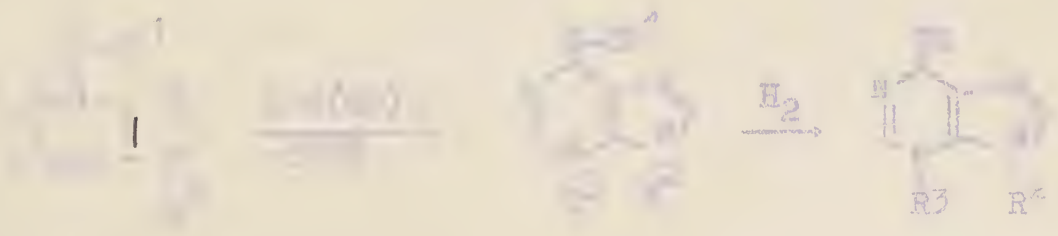
R= $C_6H_5$

Das Malonsäure-monoamidoxim-urein 117 (darstellbar aus Cyan-acetyl-harnstoff und Hydroxylamin) cyclisiert beim Erhitzen in DMF unter Ammoniakabspaltung zu 6-Amino-1,4-dihydroxy-pyrimidin-1-oxid 118 /164/.





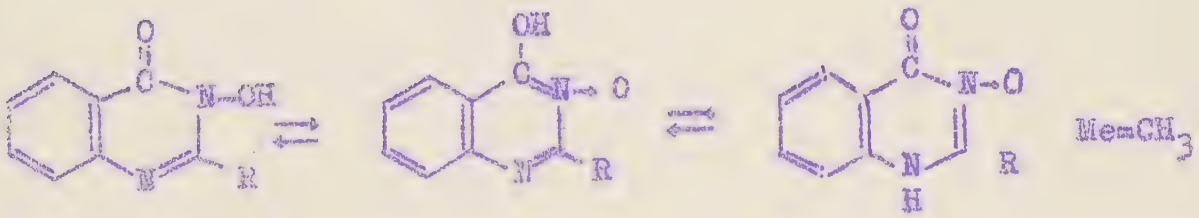




## 3.2.2.6 Chinazoline

DOWOW und FISCHER /139,230/ erhielten durch Erhitzen von Anthranilsäuremethylester mit $\alpha$-Chlor-$\alpha$-hydroximino-essigsäureäthylester in siedendem Benzol das N-(2-Methoxycarbonyl-phenyl)-oxalsäureester-amidoxim 121 (R= $COOC_2H_5$), das sich durch Behandlung mit Natronlauge und anschließend Salzsäure unter Decarboxylierung zu dem 3-Hydroxy-3,4-dihydro-chinazolinon-(4) 122 (R= H) cyclisierte.

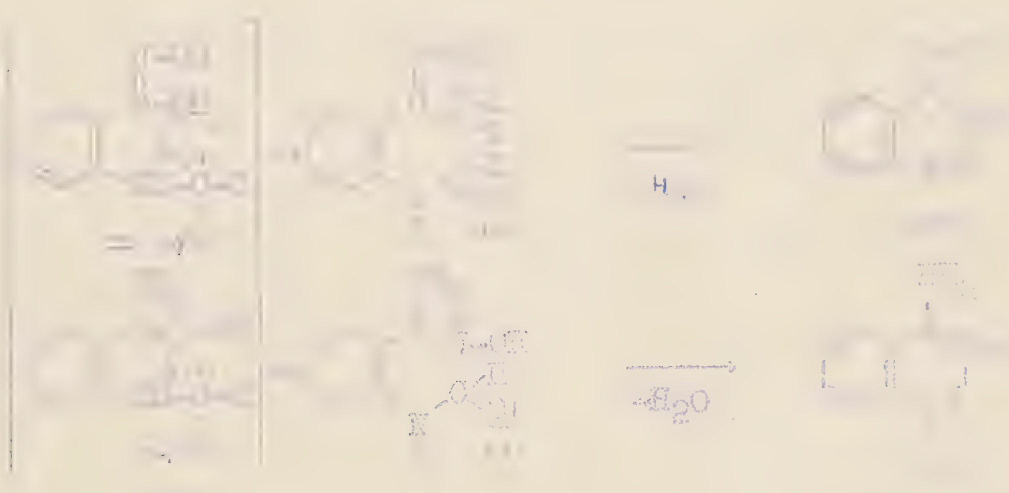
Analog wurde aus C-Benzoyl-formhydroximsäurechlorid das entsprechende 2-Benzoyl-Derivat 122 (R= $CO-C_6H_5$) erhalten /631/.



122

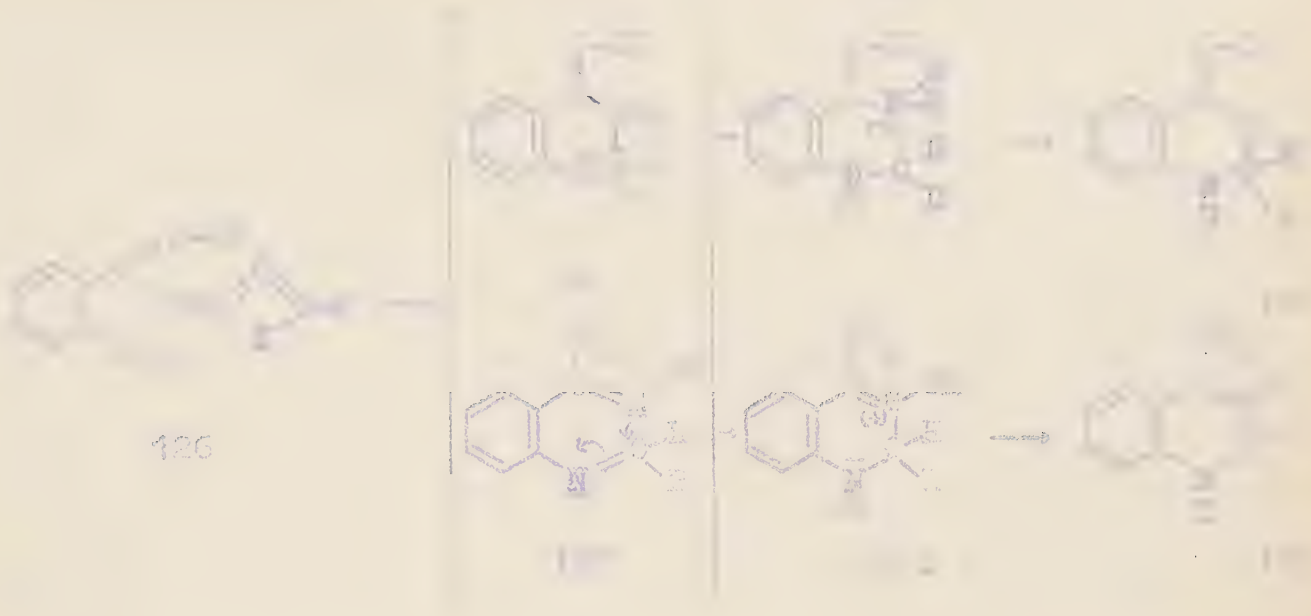
Die Umsetzung von Benzhydroximsäurechlorid und [illegible] arbo-hydroximsäurechlorid mit Anthranilsäuremethylester führte ebenfalls zu Dihydro-chinazolinonen /1[illegible], 2[illegible], [illegible]/, ohne daß ein acyclisches Amidoxim vom Typ 121 isoliert werden konnte.

Anthranilsäureamidoxime können als Ausgangsverbindungen [illegible]terer Typen von Chinazolinen dienen. Das aus o-Formylamino-benzonitril und Hydroxylamin oder durch partielle [illegible] von o-Formylamino-[illegible]-formyl-benzamidoxim entstehende [illegible] anthranilsäureamidoxim 123 ist äußerst instabil und cyclisiert in unterschiedlicher Weise. Durch einen nukleophilen Angriff der $NH_2$-Gruppe auf die Amid-Carbonyl-Gruppe und anschließende Eliminierung von Wasser entsteht das [illegible] 3.4-dihydro-chinazolin 124 /265/. Außerdem bild[illegible] 4-Amino-chinazolin-3-oxid 125 infolge eines [illegible] Hydroximino-Stickstoffs auf die aufgerichtete [illegible] /265/ und nachträglicher Wasserabspaltung.



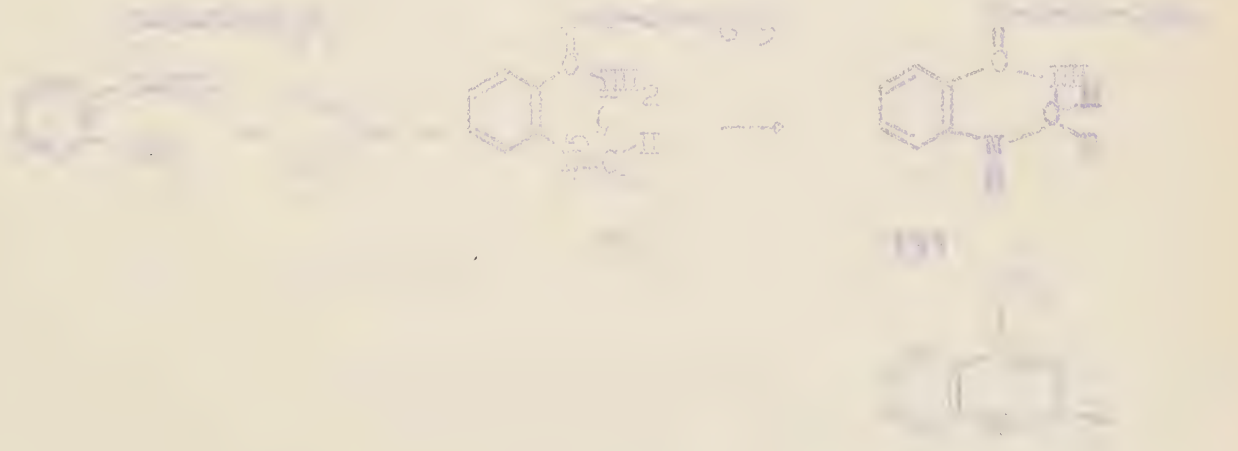
Durch Acylierung des Anthranilsäureamidoxims mit Benzoylchlorid oder Acetylchlorid entstehen das 2-Phenyl- bzw. 2-Methyl-chinazolin-3-oxid. Die 4-Hydroxiamino-3,4-dihydro-chinazoline vom Typ 124 bilden sich hierbei offenbar nicht /[illegible]/.

Bei der Reaktion des unsubstituierten Anthranilsäureamidoxims (o-Amino-benzamidoxim) 126 mit Aldehyden werden ebenfalls unterschiedliche Chinazolinderivate erhalten /204/, da sowohl das Stickstoffatom der Aminogruppe als auch das Oxim-Stickstoffatom an der Cyclisierungsreaktion beteiligt [illegible] kann. Die Reaktionsrichtung ist abhängig von der Art d[illegible] gesetzten Aldehyds, wobei als Ursachen für das unterschiedliche Verhalten sterische sowie auch elektronische Faktoren in Betracht gezogen [illegible] der Ursachen steht noch aus. Primärschritt der Reaktion ist vermutlich jeweils die Bildung der Schiff'schen Basen 127, die nach Weg A oder B cyclisieren. p-Methoxy-benzaldehyd [illegible] ($R$ = [illegible], [illegible]$C_6H_4$, $C_6H_5$-CH=CH) gebildet werden, weitere aliphatische und aromatische Aldehyde setzen sich nach Weg B zu den 4-Amino-1,2-dihydro-chinazolin-3-oxiden 129 ($R$ = $C_2H_5$, $C_3H_7$, $C_6H_5$, p(m)-$NO_2$-$C_6H_4$, p(o)-Cl-$C_6H_4$, $C_6H_5$-$CH_2$) um.



126

Bei der Reaktion von O-Benzoyl-carbamidinharnstoffoximen mit einigen Aldehyden R-CHO (R= $C_2H_3$, $C_3H_5$, $C_4H_9$, $C_6H_5$, p(o)-Cl-$C_6H_4$) werden keine Dihydro-chinazolin-N-oxide, sondern die 4-Benzoylamino-1.2.3.4-tetrahydro-chinazoline 131 erhalten /259/, da die Nukleophilie des Oxim-Stickstoffatoms der Benzoylderivate 130 im Vergleich zu den O-unsubstituierten Verbindungen stark vermindert ist, so daß bevorzugt die Amidgruppe an der Cyclisierung beteiligt wird.

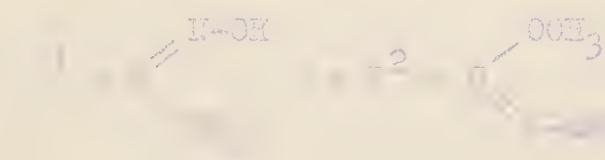


131

werden Isobutyraldehyd, Valeriansäurealdehyd und p-Nitro-benzaldehyd mit O-Benzoyl-anthranilsäureamidoxim umgesetzt, so erfolgt wiederum keine einheitliche Reaktion. Außer den 4-Benzoyloximino-1.2.3.4-tetrahydro-chinazolinen 131 (R= $C_3H_7$, $C_4H_9$, p-$NO_2$-$C_6H_4$) bilden sich nach bisher noch nicht geklärtem Mechanismus die 4-Amino-chinazoline 132 (R= $C_3H_7$, $C_4H_9$, p-$NO_2$-$C_6H_4$). p-Nitro-benzaldehyd reagiert ausschließlich zum entsprechenden 4-Amino-chinazolin 132 (R= p-$NO_2$-$C_6H_4$) /29/.

3.2.2.7 1.3.5-Triazine

Aromatische und aliphatische Amidoxime reagieren mit N-Cyanimido-estern zu 2-Amino-1.3.5-triazin-1-oxiden 133 /31/.



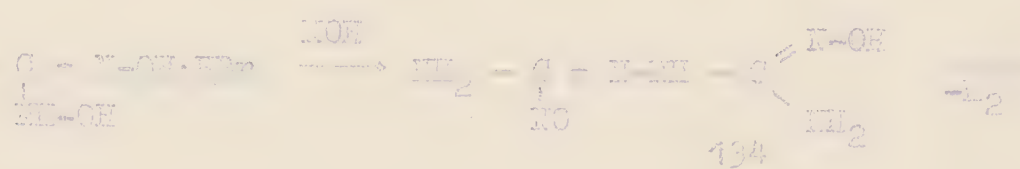


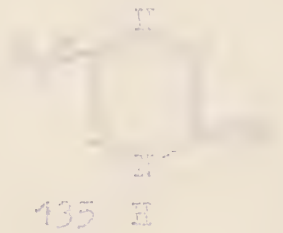

(11)

3.2.2.8 [illegible]

[illegible]ydrobromid) und KOH erhältliche O-[N-(Amino-[illegible]-hydrazino]-formamidoxim (Amino-azaurolsäure) mit 18proz. Salzsäure in 3-Amino-2-

hydroximino-1.6-dihydro-1.2.4.5-tetrazin 135 über /7%/.





135 R

3.2.2.9 Benzoxazine, Benzthiazine

Oxal-bis-hydroximsäurechlorid bildet die Ausgangsverbindung zur Synthese von 2.3-Dihydroximino-benzoxazin 136a und 2.3-

durch Überführung des Hydroximsäurechlorids in Oxal-bis-imidchlorid in Gegenwart von Basen und nachfolgende Reaktion mit o-Amino-phenol bzw. o-Amino-thiophenol /10,29/.

136

a: X = O

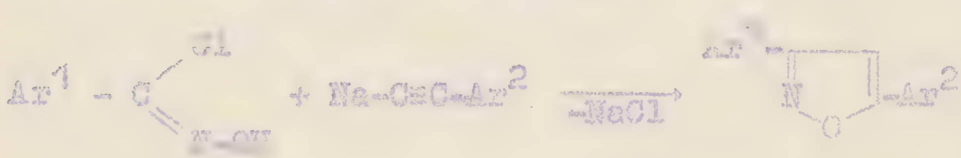
## 3.3 R i n g b i l d u n g u n t e r B e t e i l i g u n g d e s H y d r o x i m i n o - S a u e r s t o f f a t o m s

### 3.3.1 F ü n f g l i e d r i g e H e t e r o c y c l e n

#### 3.3.1.1 Isoxazole

##### [illegible]

1927 fanden C. WEYGAND und E. BAUER /740/, daß durch [illegible]



Später wurde gefunden, daß sich die Natriumsalze von Ver- [illegible] wurde /564[1]/.

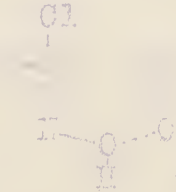
[illegible]

---

[1] [illegible]

Diese Schwierigkeit läßt sich nach der Arbeitsweise von HUISGEN /47,335,336,339a,340,344/ durch die in situ-Erzeugung des Nitriloxids durch langsame Zugabe von Triäthylamin zu einer Lösung des Hydroximsäurehalogenids und des Alk[illegible] bzw. Alkins, d.h. unter Bedingungen, bei denen eine niedrige Stationärkonzentration an Nitriloxid besteht, vermeiden.

Eine weitere Variante der Synthese von Isoxazol-Derivaten aus Hydroximsäurechloriden und Alkenen bzw. Alkinen, deren Anwendung von Vorteil ist, da sich auch weniger reaktionsfähige ungesättigte Verbindungen umsetzen lassen, besteht in der sog. "thermischen 1.3-dipolaren Cycloaddition"/616/, wobei die Reaktionskomponenten in Toluol erhitzt werden. (Diese Bedingungen wurden bereits früher für Synthesen mit Hydroximsäurechloriden benutzt /17,204,416/ ). Nach Auffassung von T. SAEGUSA und Mitarb. /616/ treten hierbei keine Nitriloxide als Zwischenverbindungen auf, sondern es wird ein Übergangszustand vom Typ 138a,b durchlaufen, aus dem unter HCl-Abspaltung Isoxazole bzw. $\Delta^2$-Isoxazoline entstehen.

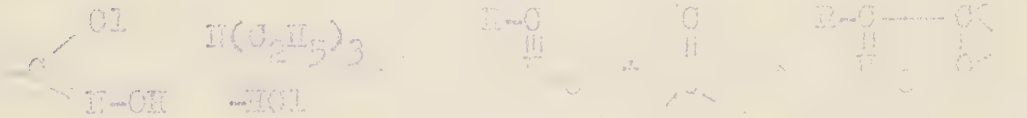


138a

Es ist jedoch wahrscheinlicher, daß die Reaktion auch bei dieser Verfahrensweise über ein Nitrilimid abläuft. Das zwischen Hydroximsäurechlorid, Nitrilimid und Aryl bestehende Gleichgewicht (S. 13) / 18,19,21,697,698/ verschiebt sich offenbar in der Hitze in Richtung auf das Nitrilimid, da HCl wegen seiner geringen Löslichkeit in siedendem Toluol ständig entfernt wird.
In anderen Fällen ist für die Bildung von Isoxazolen aus Hydroximsäurechloriden auch eine direkte nukleophile Substitution des Chlors als Reaktionsschritt in Betracht zu ziehen, ohne daß ein Nitrilimid als Zwischenstufe entsteht (vgl. S. 210, 211).

3.3.1.1.2 Isoxazoline

Ausgehend von Hydroximsäurechloriden sind nach d.M. von /335,336,340,344/ entwickelten Methode der in situ-Erzeugung von Nitrilioxiden in Gegenwart von Olefinen zahlreiche verschiedenartig substituierte $\Delta^2$-Isoxazoline dargestellt worden.

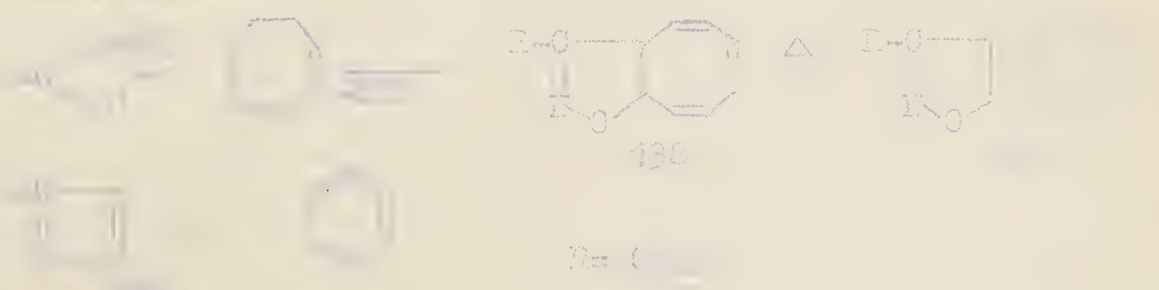


Bei Verwendung von monosubstituierten Olefinen vom Typ $CH_2=CHR$ entstehen dabei in der Regel 5-monosubstituierte /3,76,79,136,153,225,288,339,357,394,459,461,504,527,526, ,631,706,707,722/ aus 1.1-disubstituierten O

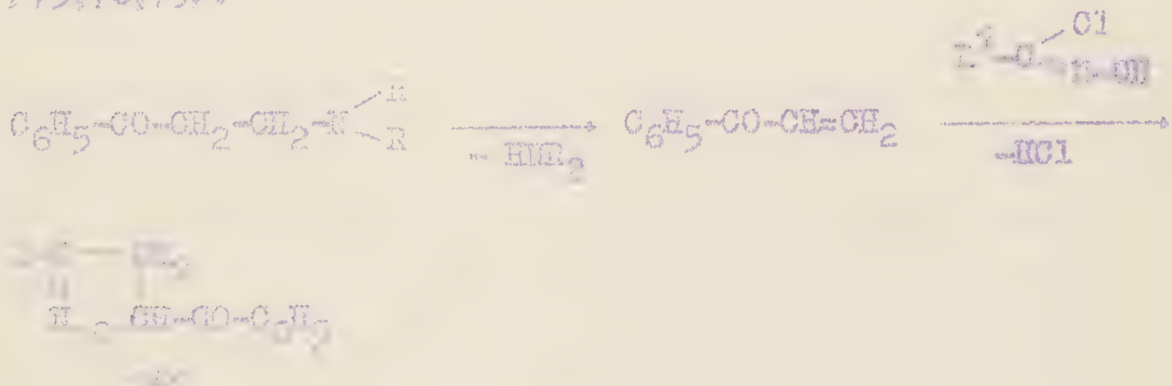
vom Typ $R^1R^2$-C=$CH_2$ 2,5-disubstituierte $\Delta^2$-Isoxazoline /75,80,82,182,357,459,507,527,574/. Bei 1,2-disubstituierten Alkenen $R^1$-CH=CH-$R^2$ hängt die Reaktionsrichtung von der Art der Substituenten ab, wobei elektronenziehende Gruppen (CN, $NO_2$, COOH, COOR, OH) meist in 4-Stellung erscheinen /76,153,330,336,624,722/. In ähnlicher Weise verhalten sich auch trisubstituierte Alkene /80,153,472,686/.

Der experimentelle Befund, daß die Orientierung der Addition von Nitriloxiden an die Alkene R-CH=$CH_2$ im wesentlichen unnegativität ist, läßt sich theoretisch nur schwer erklären und führte zur Kritik des von HUISGEN postulierten einstufigen 4-Zentrenmechanismus der 1,3-dipolaren Cycloaddition durch z. B. FIELDHOUSE /220,222/, der einen 2-Stufenmechanismus und das Auftreten einer diradikalischen Zwischenstufe annahm. Nach HUISGEN sind jedoch vor allem sterische und weniger elektronische Einflüsse für die Additionsrichtung verantwortlich. Indes zeigen neuere Untersuchungen, daß die Reaktionsrichtung derartiger Umsetzungen meist doch nicht vollständig eindeutig ist, sondern daß ein Gemisch von 4- und die strenge Stereospezifität der Addition von Nitr an die Alkendoppelbindung /565/ sowie auch kinetische Stu- a der Umsetzung von aromatischen Nitriloxiden mit Styrol, en und ein geringer Einfluß des Lösungsmittels auf ndigkeit gefunden wurde /49/, für einen

Die Reaktionsgeschwindigkeit der Isoxazolinbildung durch 1.3-dipolare Cycloaddition von Nitriloxid und Olefin nimmt mit zunehmender Substitution des Olefins ab. Tetrasubstituierte Olefine reagieren praktisch nicht mehr /282,289/. Befindet sich eine Doppelbindung in Konjugation mit einer Arylgruppe, so ist ihre Reaktionsfähigkeit gegenüber d[illegible] nicht konjugierten vergrößert /47,280,460,619,676,722/. Cyclohexen, das sich mit Benzonitriloxid in ätherischer [illegible]sung nicht umsetzt, reagiert bei der in situ-Herstellung des Nitriloxids aus Benzhydroximsäurechlorid unter Bildung des Isoxazolins /770/, wobei Gemische von Mono- und Di-Addukten entstehen /73/. Auch Norbornen /335,339/ ist ein [illegible] bei einer thermischen in situ-Erzeugung von Nitri[illegible] Hydroximsäurechlorid ebenfalls zu einem Isoxaz[illegible] /619/. Di- und Polyolefine können sowohl zu Mono- /268,61[illegible]/ als auch Di-Addukten /615/ reagieren. Cycl[illegible] halten sich ähnlich /29,339/. Cyclopentadien liefert nur [illegible] Cyclooctatetraen entsteht zunächst die bicyclische [illegible] 138, die sich bereits bei Raumtemperatur zu der [illegible] cyclischen Verbindung 139 isomerisiert. 139 geht beim E[illegible] [illegible]



In 1.5-Cycloactadien tritt nur 1 Doppelbindung in Reaktion /519/. [illegible] /73/. Doppelbindungen von aromatischen und quasiaromatischen Systemen setzen sich in allgemeinen mit Nitriloxiden nicht um. Bei der in situ-Erzeugung von Nitriloxiden aus Hydroxinsäurechloriden reagieren [illegible] Heterocyclen wie Furan, Pyrrol, Thiophen /76,159/ zu [illegible], Dihydrofuran und Pyran /460,524/ zu heterocyclisch annellierten Isoxazolinen.
Durch Umsetzung von Vinyl-aryl-ketonen mit Hydroxinsäurechloriden entstehen, vermutlich ebenfalls über Nitriloxide, die 5-Acyl-$\Delta^2$-isoxazoline 141 /75,76,79/. Anstelle der Vinylarylketone lassen sich auch Mannichbasen einsetzen, die unter Aminabspaltung leicht in Vinylarylketone übergehen /75,76,79/:



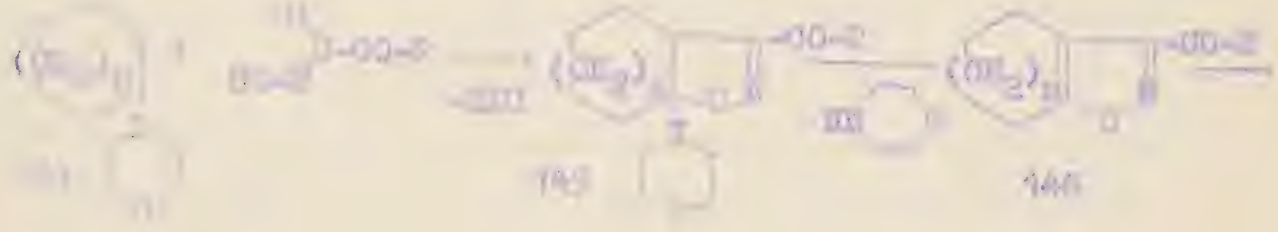

In entsprechender Reaktion sind auch Vinylalkylketone und weitere α,β-ungesättigte Ketone zu Acyl-isoxazolinen umgesetzt worden /460,536/.

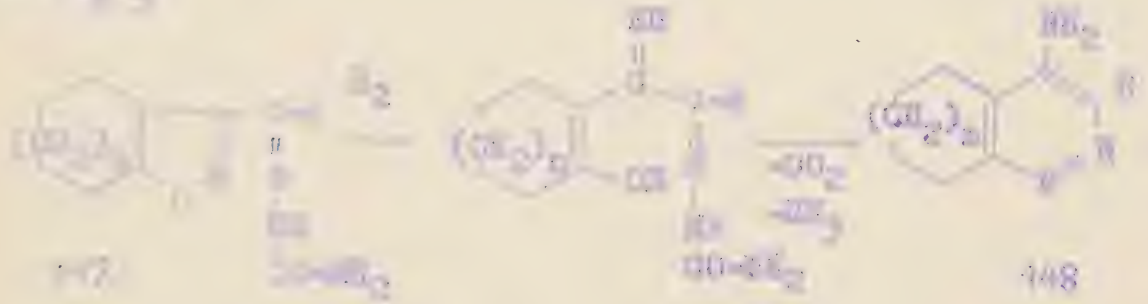
3.3.1.1.3 Isoxazole durch Sekundärreaktion aus Isoxazolinen

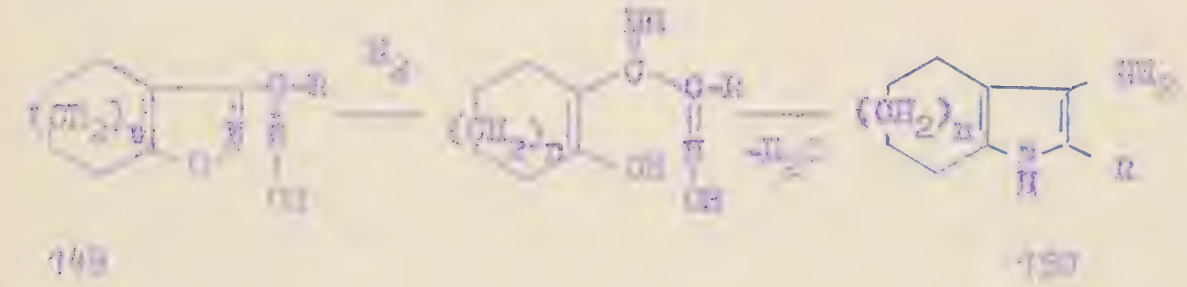
Bei der Reaktion von Vinyläthern, Vinylestern und Vinylhalogeniden mit Hydroximsäurehalogeniden bzw. den daraus gebildeten Nitriloxiden entstehen 5-Alkoxy-, 5-Acyloxy- bzw. 5-Halogen-$\Delta^2$-isoxazoline 142 (X= OR, O-CO-R, Halogen) /182,459,460,524/, die spontan oder bei Einwirkung von Basen oder Säuren unter Eliminierung von Alkohol, Carbonsäure bzw. Halogenwasserstoff in die Isoxazole 143 übergehen.

142 143

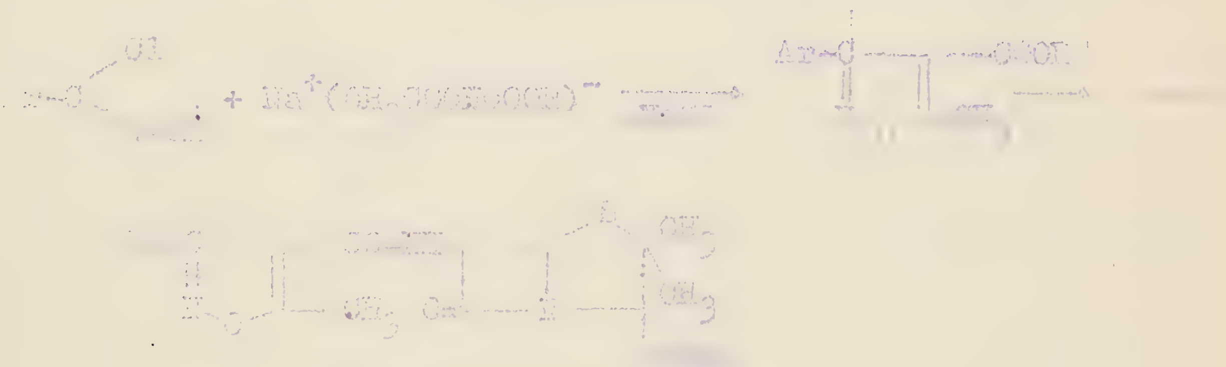
Nach diesem Syntheseprinzip ließ sich beispielsweise in über 90proz. Ausbeute der Isoxazolgrundkörper 143 (R=H) darstellen, wobei das aus Formhydroximsäurejodid in Gegenwart von Triäthylamin in situ erzeugte Formnitriloxid (Knallsäure) mit Vinylacetat zunächst zum 5-Acetoxy-$\Delta^2$-isoxazolin 142 (R=H, X= $CH_3COO$) [illegible] chlori- [illegible] 5-Amino-$\Delta^2$- [illegible] Isoxazole [illegible] /[illegible],460,479,512,524, [illegible]/, [illegible] erhält man z.B. über die morpholino-sub-







Durch Umsetzen von Hydroximsäurechloriden mit den Natriumsalzen von 1,3-Dicarbonyl- /5,339,509/ oder 1-Cyan-carbonyl-Verbindungen /477,577/ in alkoholischer Lösung wurden ebenfalls Isoxazole erhalten, wobei die intermediär entstehenden 5-Hydroxy-$\Delta^2$-isoxazoline Wasser abspalten. Von praktischer Bedeutung ist z. B. die Umsetzung von Benzhydroximsäurechloriden mit Natriumacetessigester zu 3-Aryl-5-methylisoxazol-4-carbonsäureestern, die als Ausgangsverbindungen für [illegible] von Penicillin-Typ 153 verwendet werden /191, 304,466,494/.



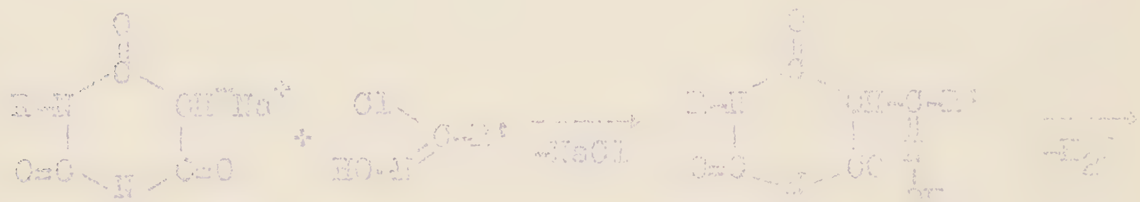
153

Als Zwischenverbindungen bei derartigen Umsetzungen sind [illegible]oxide angenommen worden, die durch 1.3-dipolare Cyclo- [illegible]

[illegible]

[illegible] auf die Bildung der Nitriloxide hin. Bei der Reak- [illegible] yl-3-methyl-isoxazol-4-carbohydroximsäure- [illegible] m-acetatessig[illegible] [illegible] s Nitriloxid als Zwischenprodukt isolieren [illegible] konnten hingegen offenkettige Oxime (als [illegible] werden, Ergebnisse, die gegen das

Auftreten von Nitriloxiden mit nachfolgender 1.3-dipolarer Cycloaddition sprechen /356-45,6,7,8,4/. Die Reaktion von Hydroximsäurechloriden mit den 5-unsubstituierten Barbitursäuren 154 führt ebenfalls zunächst zu den cyclischen Oximen 155, die durch Wasserabspaltung in die Isoxazolo[5.4-d]pyrimidin-4.6(5H, 7H)-dione überführbar sind /390/.

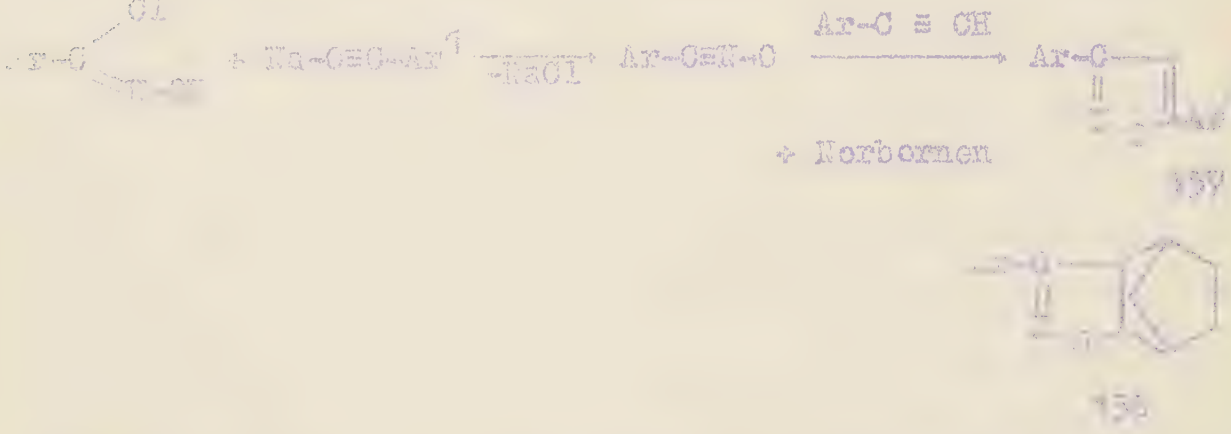


154 155

## 3.3.1.1.4 Isoxazole aus Hydroximsäurehalogeniden und [illegible]

Bei den unter 3.3.1.1.3 beschriebenen Isoxazolsynthesen werden Hydroximsäurechloride (bzw. die aus ihnen erhältlichen Nitriloxide) mit Verbindungen mit olefinischer oder enolischer Doppelbindung zunächst zu Isoxazolinen umgesetzt, [illegible] entweder spontan oder unter der Einwirkung von Basen [illegible] Säuren in Isoxazole übergehen. [illegible]e lassen sich mit Hydroximsäurechloriden direkt zu [illegible]n umsetzen. Auf diesem Prinzip beruht die [illegible]

langem bekannte Synthese von Isoxazolen durch Reaktion von Hydroximsäurechloriden mit Natrium-acetyliden /71,569,574, 572,672,743/. Die Vermutung, daß hierbei zunächst Nitriloxide als Intermediärverbindungen entstehen /572/, die durch 1.3-dipolare Cycloaddition mit Acetylenen weiterreagieren, konnte unlängst für die Darstellung von 3.5-Diaryl-isoxazolen 157 aus Benzhydroximsäurechloriden und Aryl-acetyliden bestätigt werden: Mit Norbornen ließ sich das entstandene Nitriloxid in Form des Adduktes 158 abfangen /71/. Ebenso gelang die Isolierung eines Acenaphthen-Nitril-



1)

zeugter Nitriloxide mit Acetylen führt zu 3-substituierten /89,571,573/, mit monosubstituierten Alkinen zu 3,5-disubstituierten Isoxazolen /63,140-142,369,557,570,571/.

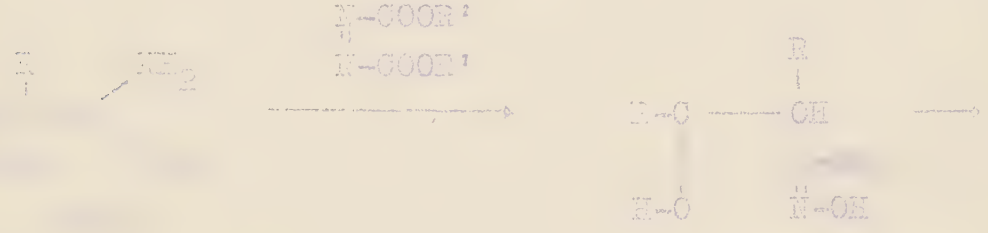
[illegible] als disubstituierte. Letztere treten in allgemeinen nur dann in Reaktion, wenn sich die Dreifachbindung in Konjugation mit einer weiteren ungesättigten Gruppierung befindet /176,212,589,616,621/. Bei Diinen reagieren nur terminale Dreifachbindungen /142,664/, bei Alkeninen, z.B. Vinyl-[illegible], wobei Äthinyl-$\Delta^2$-isoxazolin oder 5-Vinyl-isoxazol bzw. Gemische dieser Verbindungen entstehen /719/. Terminale Doppel- oder Dreifachbindungen von Alkeninen setzen sich bevorzugt um /141,149, 393,719/. Aus dem sehr reaktiven Dehydrobenzol und Benzonitriloxid werden Benzisoxazole erhalten /625/.

Durch Erhitzen von Hydroximsäurechloriden mit monosubstituierten Alkinen wurden 3,5-disubstituierte Isoxazole dargestellt /17,616,722/, eine Reaktion, die von SASAKI /616/ als "thermische Cycloaddition" bezeichnet wurde (vgl. S.203).

Eine weitere Isoxazolsynthese besteht in der Umsetzung von Hydroximsäurechloriden mit Grignard-Verbindungen /242-244, 439,440,543/. Es handelt sich um eine Mehrstufenreaktion, bei der intermediär offenkettige Alkinon-oxime 159 entstehen [illegible] durch Erwärmen oder durch Einwirkung von Basen [illegible].

Diese Methode hat auch Eingang in die Kohlenhydratchemie gefunden und ist zur Einführung des Isoxazolrestes in Zucker bekannt worden /716-718/.

Als Beispiel für die Bildung eines Isoxazol-Derivates aus [illegible] sei die Synthese des 5-Amino-3,4-diphenylisoxazols 159d erwähnt. Es entsteht durch Umsetzung des durch 1,3-dipolare Hydroxylamin-Addition an 2,3-Diphenylacrylsäurenitril erhältlichen 3-Hydroxylamino-2,3-diphenylpropionsäurenitrils 159c mit Isocarbonester, wobei das zunächst gebildete 2-Hydroximino-propionsäurederivat 159b zum Isoxazolin-Derivat 159c cyclisiert, welches unter Hydroxylamin-Abspaltung in 159d übergeht /311a/.



Die Mehrzahl aller bisher bekannten 1.2.4-Oxadiazole sind aus Hydroximsäurechloriden oder Amidoximen synthetisiert worden. In beiden Verbindungsklassen ist die im 1.2.4-Oxadiazolsystem enthaltene -C=N-O-Gruppierung bereits vorgebildet.

Zum Aufbau des Oxadiazolskelettes aus Hydroximsäurechloriden bedarf es formal noch der Einführung einer C-N-Gruppierung, die in der präparativen Praxis fast ausschließlich durch Umsetzung der Hydroximsäurechloride (bzw. der aus diesen leicht zugänglichen Nitriloxide) mit Verbindungen mit C-N-Doppelbindung [illegible] erfolgt.

Methoden zum Aufbau des 1.2.4-Oxadiazolsystems aus Amidoximen lassen sich im Prinzip auf 3 Synthesevarianten zurückführen: Cyclisierung von O-Acyl-amidoximen, Cyclisierung von [illegible]cyl-amidoximen, Kondensation von Amidoximen mit Aldehyden [illegible]

Im folgenden wird zunächst eine Übersicht über die wichtigsten allgemeinen Synthesen von 1.2.4-Oxadiazolen aus Hydroximsäurechloriden und Amidoximen unter Berücksichtigung der neueren [illegible] bis 1974 gegeben[1]. Daran anschließend wird über [illegible]

[illegible] die Synthese von 1.2.4-Oxadiazolen [illegible] ausführlichen Zusammenfassungen von [illegible] [illegible], J.H.BOYER /91,S.508-521/ und F.EL[illegible]/20[illegible]/.

die präparative Bedeutung von Folgereaktionen der 1.2.4-Oxadiazole, insbesondere von 3-Acyl-1.2.4-oxadiazolen sowie von 1.2.4-Oxadiazol-3-carbonsäure-Derivaten, und schließlich über eigene Ergebnisse zur Darstellung von 3-Acyl-1.2.4-oxa- [illegible] und 1.2.4-Oxadiazol-3-carbonsäure-Derivaten berichtet.

3.3.1.3.1 1.2.4-Oxadiazole aus Hydroximsäurechloriden

[illegible]

umgesetzt, so entstehen $\Delta^2$-1.2.4-Oxadiazoline 161 /45,206, [illegible], wobei sich die intermediär entstehenden Nitriloxide nach Art einer 1.3-dipolaren Cycloaddition an die C-N-Doppelbindung anlagern.

161

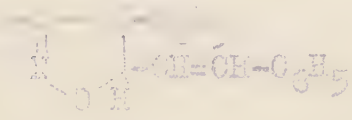
[illegible]

Äthylamin 162 und N-Äthylanilin das $\Delta^2$-1.2.4-Oxadiazolin 163

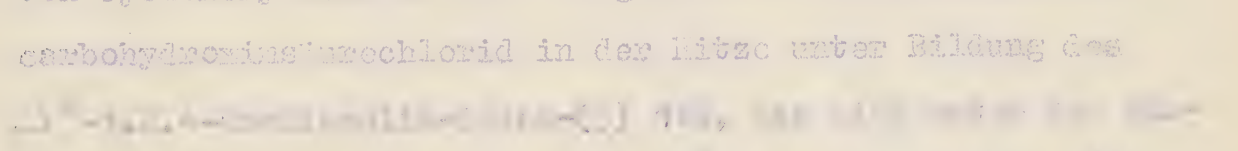
163

163 164

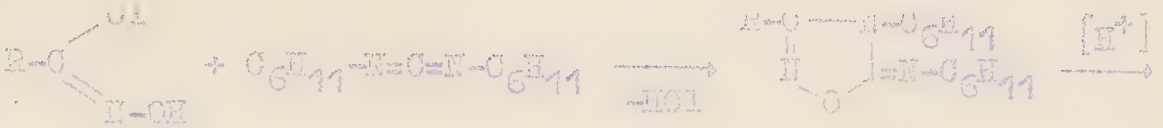
mit einer Ausbeute von 22%, das $\Delta^2$-Isoxazolin 164 mit 13% Ausbeute /32%/. Bei Dienen mit konjugierter Doppelbindung, z. B. Zimtaldehyd-anil $C_6H_5$-CH=CH-CH=N-$C_6H_5$, ist die C=N-Gruppierung stärker dipolarophil als die C=C-Gruppe, so



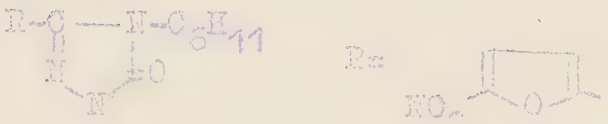
bei einer entsprechenden Reaktion nur das 1.2.4-Oxadiazolin 165 erhalten wird /65%/. Das kumulierte C=N-Bindungssystem von Cyclohexyl-carbodiimid reagiert mit 5-Nitro-furan-3-carbohydroximsäurechlorid in der Hitze unter Bildung des



Dissoziation des Hydroximsäurechlorids ein Furo-

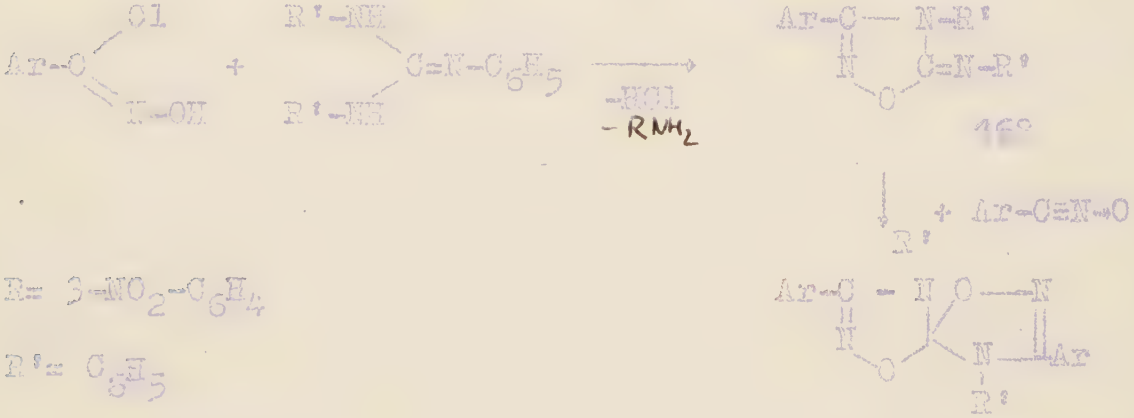


168



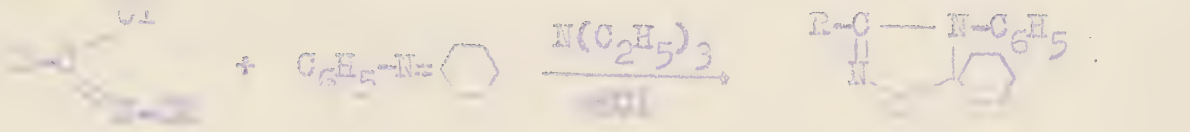
167

Die $\Delta^2$-1.2.4-Oxadiazolin-imine-(5) 168 bilden sich durch Umsetzung von aromatischen Hydroximsäurechloriden mit N,N',N''-Triphenylguanidin in siedendem Äthanol /295/ (sowie aus Benzonitriloxiden und aromatischen Carbodiimiden /222,295/).
In Gegenwart von $BF_3$ lagert sich leicht weiteres intermediär



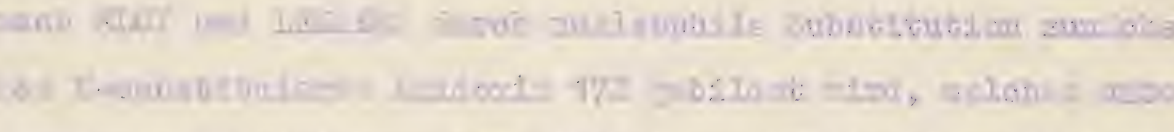
169

entstandenes Nitriloxid an die exocyclische Doppelbindung



170

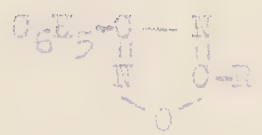
171



172

wichtiges Schlüsselprodukt zur Synthese von aminosubstituierten Heterocyclen (vgl. S.252) darstellen.

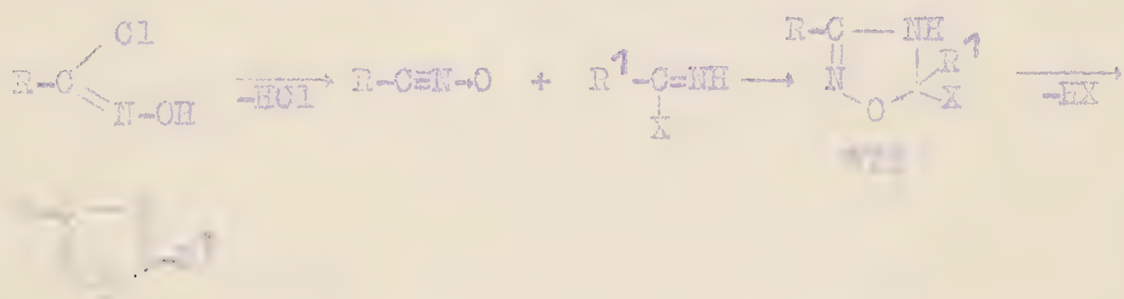
Ein analoger Mechanismus ist auch für die Bildung von 1.2.4-Oxadiazolen durch Umsetzung von Hydroximsäurechloriden mit Benzamidin /484,628/ oder Guanidin /206/ denkbar:



R= $C_6H_5$, $NH_2$

[illegible]

reagieren /279,280,578/.



[illegible]

[illegible] /443/.

174 175

n= 2,3

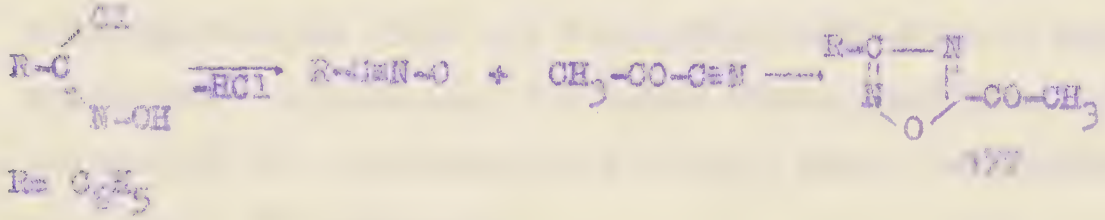
3.3.1.3.1.2 Reaktionen mit Verbindungen mit C-C-Dreifachbindung

Während durch Umsetzung der Hydroximsäurechloride (bzw. der daraus intermediär entstehenden Nitriloxide) mit Verbindungen mit C=C-Bindung 4,5-Dihydroisoxazole gebildet werden, die teilweise in einer Folgereaktion in 1,2,4-Oxadiazole übergehen (vgl. 3.1.3.1.1), lassen sich aus Hydroximsäurechloriden und Nitrilen in einfacher Reaktion 1,2,4-Oxadiazole erhalten. Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen durch Zugabe von Triäthylamin zu einem Gemisch aus Hydroximsäurechloriden und Nitril, wobei das in situ erzeugte Nitriloxid nach Art einer 1,3-dipolaren Cycloaddition mit dem Nitril reagiert /43,277, 335,340,343,344/.

Bei dieser Reaktion ist die dipolare Reaktivität aromatischer und heterocyclischer Nitrile im allgemeinen größer als die aliphatischer. Letztere reagieren nur, wenn elektronenziehende Substituenten vorhanden sind /343/ oder wenn durch Lewis-Säuren, wie $BF_3$, eine Aktivierung der C≡N-Gruppe bewirkt wird /471/. Die Ausbeuten sind vielfach gering. In solchen Fällen ist es günstiger, aus den Nitrilen zunächst die Imidsäureester darzustellen und diese mit Hydroximsäurechloriden umzusetzen (vgl. 3.1.3.1.1).

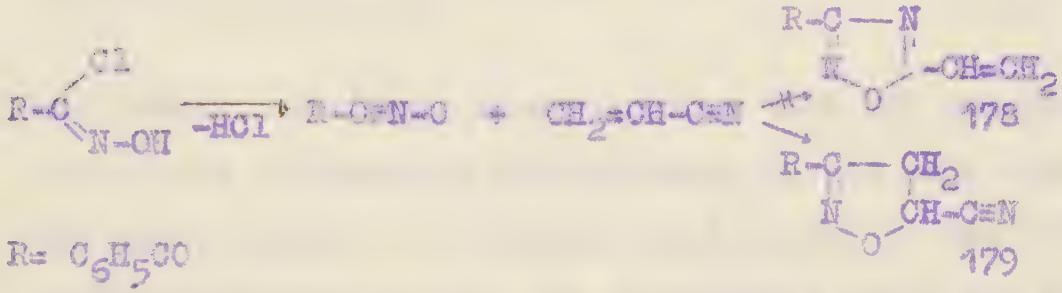
Die Nitrilgruppe wirkt in der Regel schwächer dipolarophil als die C=C-Gruppe, aber stärker als die C=O-Gruppe. So reagiert das aus Benzhydroximsäurechlorid dargestellte Benzonitriloxid

mit Acetylcyanid (Brenztraubensäurenitril) zu 3-Phenyl-5-acetyl-1.2.4-oxadiazol 177 /343/, während bei der Umsetzung



R= $C_6H_5$

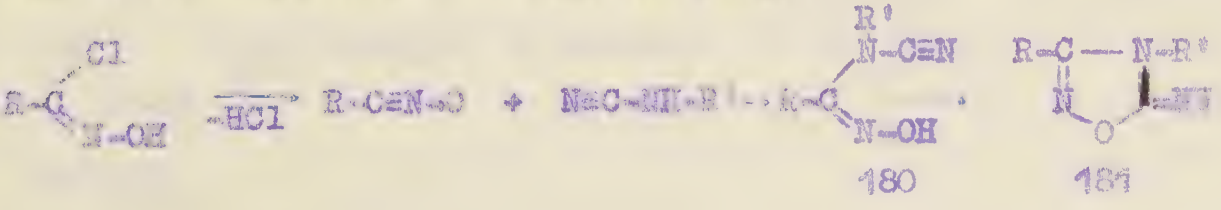
von C-Benzoyl-formhydroximsäurechlorid mit Acrylnitril das 3-Benzoyl-5-cyan-$\Delta^2$-isoxazolin 179 und nicht das 3-Benzoyl-5-vinyl-oxadiazol 178 entsteht /631/.

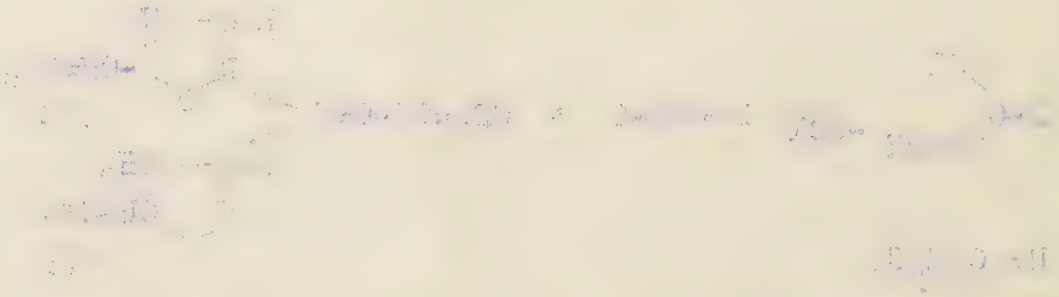


R= $C_6H_5CO$

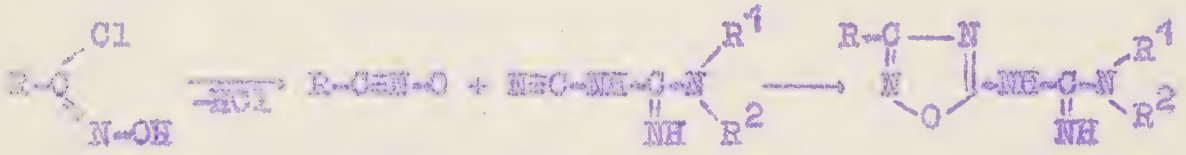
Andererseits sind die endo- und exocyclischen C=C-Bindungen von ungesättigten Steroidnitrilen gegenüber den Nitrilgruppen, offenbar aus sterischen Gründen, weniger reaktiv, so daß mit Benzonitriloxid 1.2.4-Oxadiazolyl-steroidderivate gebildet werden /224/.

Es ist bemerkenswert, daß die Nitrilgruppe des Cyanamids sowie des Phenylcyanamids mit Benzonitriloxid nicht reagiert. Es erfolgt vielmehr eine 1.3-Addition der Aminogruppe mit nachfolgender Cyclisierung des entstandenen Amidoxims 180 zum 1.2.4-Oxadiazolin-imin-(5) 181 /323/.



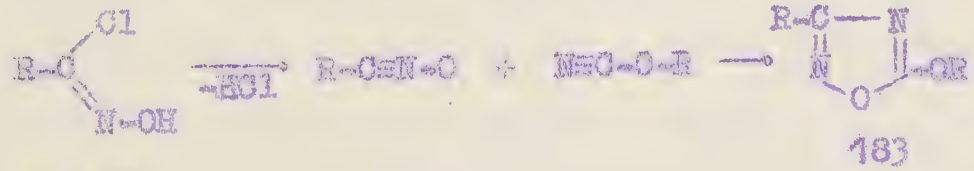


In Gegensatz dazu tritt bei der Umsetzung von N-Cyan-guanidin /223,416,537,618/ sowie auch mono- /597/ und disubstituiertem N-Cyanguanidinen /596/ mit Benzhydroximsäurechlorid (bzw. Benzonitriloxid) entsprechend der hohen Elektronendichte am Nitrilstickstoff die C≡N-Gruppe in Reaktion, wobei 5-Guanidino-1.2.4-oxadiazole 182 entstehen.



$R^1$, $R^2$ = H oder Alkyl 182

Die Reaktionsrichtung hängt vielfach auch von der Art des am Nitriloxid vorhandenen Substituenten ab. So wird beim Versuch der Darstellung von 3-Benzoyl-1.2.4-oxadiazol aus C-Benzoyl-formhydroximsäurechlorid und Benzonitril unter den Bedingungen einer 1.3-dipolaren Cycloaddition nach eigenen Erfahrungen lediglich das Dimere des entstandenen Phenylglyoxylo-nitriloxids, das 3.4-Dibenzoyl-furoxan, erhalten, selbst wenn zur Aktivierung des Nitrils $BF_3$ zugesetzt wird /98/. Mit C-(3-Nitro-benzoyl)-formhydroximsäurechlorid und Benzonitril läßt sich hingegen das 3-(3-Nitrobenzoyl)-5-phenyl-1.2.4-oxadiazol darstellen /631/. Bei der Umsetzung des reaktionsfähigen Phenyl-cyansäureesters mit Benzhydroximsäurechlorid in Gegenwart von Triäthylamin entsteht das 3-Phenyl-5-phenyloxy-1.2.4-oxadiazol 183 /450/.



183

R= $C_6H_5$

Eine weitere Variante zur Synthese von 1.2.4-Oxadiazolen aus Hydroximsäurechloriden und Nitrilen besteht im Erhitzen beider Komponenten in einem inerten Lösungsmittel, z.B. Toluol, wobei nach E. RÜDI /416/ keine Nitriloxide als Zwischenverbindungen auftreten. (Durch Zusatz von HCl läßt sich hierbei die Ausbeute an Oxadiazol beträchtlich erhöhen /416/). Wahrscheinlicher ist jedoch, daß das zwischen Hydroximsäurechlorid sowie Nitriloxid und Chlorwasserstoff bestehende Gleichgewicht (s. S. ..), das sich bei Raumtemperatur nahezu vollständig auf der Seite des Hydroximsäurechlorids befindet, bei Temperaturerhöhung infolge des Entweichens von HCl in Richtung der Bildung des Nitriloxids verschiebt, und dieses mit Nitril reagiert. Dieses Verfahren hat den Vorteil, daß keine Dimerisierungsprodukte (Furoxane) von Nitriloxiden entstehen, da die Stationärkonzentration an Nitriloxid stets klein bleibt.

### 3.3.1.3.2 Oxadiazole aus Amidoximen

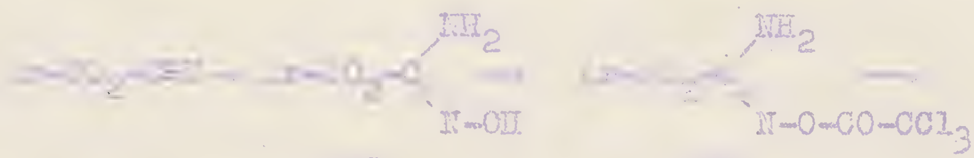
#### 3.3.1.3.2.1 Cyclisierung von O-Acyl-amidoximen

Von den bekannten 1.2.4-Oxadiazol-Synthesen ist die bereits von TIEMANN 1884 /702/ beschriebene Cyclisierung von O-Acyl-amidoximen durch Erwärmen die am häufigsten angewandte Methode, nach der zahlreiche auf vielen Gebieten benutzte Oxadiazole dargestellt wurden /100,119,121,126, 165,204,341,368a,418,452,454,499,514,517,519,631,701,702/.

Um ihre vielseitige Anwendbarkeit zu verdeutlichen, seien [illegible] [illegible] Amidoxime verschiedenartige Bindungen zwischen Amidoximgruppierung und Restmolekül besitzen. So lassen sich durch [illegible] 186 [illegible]

186

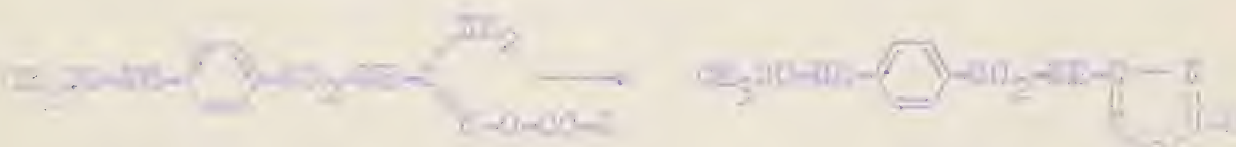
Ausgehend von den C-Arylsulfonyl-formamidoximen 187 sind über die Stufe der O-Trichloracetyl-amidoxime 188 die 3-Sulfonyl-1.2.4-oxadiazole 189 synthetisiert worden, die in 3-Stellung eine C-S-Bindung enthalten /705/.



187 188

189

[illegible] N[1]-[illegible] 190, in [illegible] an eine $NH_2$-Gruppe geknüpft ist, entstehen N[1]-[1.2.4-[illegible]-(3)] [illegible] 191, [illegible] in 3-Position des Oxadiazolrings besitzen /237/.



190 191

[illegible] vorhanden ist /442/.

192

Der Ringschluß der O-Acyl-amidoxime erfolgt häufig spontan unter den Bedingungen der Acylierung der Amidoxime. In anderen Fällen ist zum Ringschluß Erhitzen der Verbindungen in trockenem Zustand oder in Lösung in Gegenwart von Säuren, Basen /200/ oder in Wasser erforderlich /57[1],98/.

Amidoxime, die eine weitere reaktionsfähige Gruppe im Molekül enthalten, können sich unter den Bedingungen der Acylierung auch zu anderen Heterocyclen umsetzen. So entstehen durch Acylierung von o-Amino-benzamidoxim je nach Versuchsbedingungen

[illegible]

amidoxim, das ebenfalls eine weitere Aminogruppe im Molekül enthält, reagiert hingegen mit Acylierungsmitteln zu N,O-Diacyl-amidoximen, die sich durch Erhitzen in 3-Acyla[illegible]propyl-1.2.4-oxadiazole überführen lassen, wobei die 3-[illegible]aminogruppe intakt bleibt /266/.

[illegible]

Säurechloriden und Anhydriden auch Säureazide /207/ oder

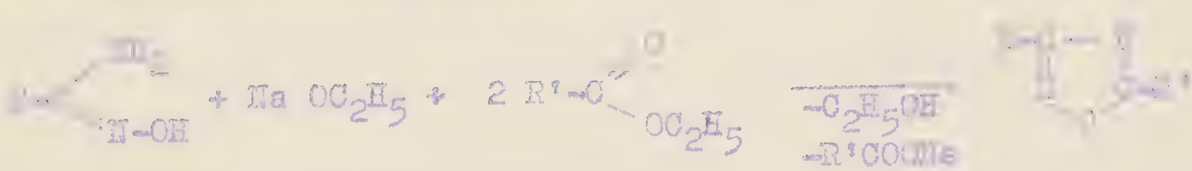
[illegible]

---

[1] Lit. 57, S. [illegible]

aliphatischer und aromatischer [illegible] mit Amidoximen [illegible] zu 1.2.4-Oxadiazolen/193/. Die Umsetzung von Enolestern (Vinyl- oder Isopropenylestern) mit Amidoximen bietet insbesondere die Möglichkeit zur Darstellung der 3.5-Dialkyl-1.2.4-oxadiazole mit niedrigen Alkylresten, z.B. des 3.5-[illegible]/193/, die bisher nur schwierig zugänglich waren /417/.

Eine interessante Variante dieser Methode besteht in der Umsetzung von [illegible] mit Carbonsäureestern (Molverhältnis 1:2) in Gegenwart von [illegible]. [illegible] ausgezeichnete [illegible] Oxadiazolsynthese, bei der auch [illegible] Gruppierungen eingesetzt werden können, wurde insbesondere zur Darstellung der therapeutisch wichtigen 3-(2-piperidinoäthyl)-1.2.4-oxadiazole verwendet[1]. Nach [illegible] der Autoren /310/ [illegible] keine O-Acyl-amidoxime als Zwischenverbindungen auf.



Der sehr reaktive [illegible] setzt sich mit Amidoximen zu in 5-Stellung unsubstituierten 1.2.4-Oxadiazolen um /6,7,15,87,272,442,1534/.

---

1) Im Gegensatz dazu reagiert [illegible] mit Estern in Gegenwart von [illegible] zum 2-[illegible] und 3-[illegible] /306/ (S.171).

[illegible] amiddimethylacetal verwendet worden /153a/.

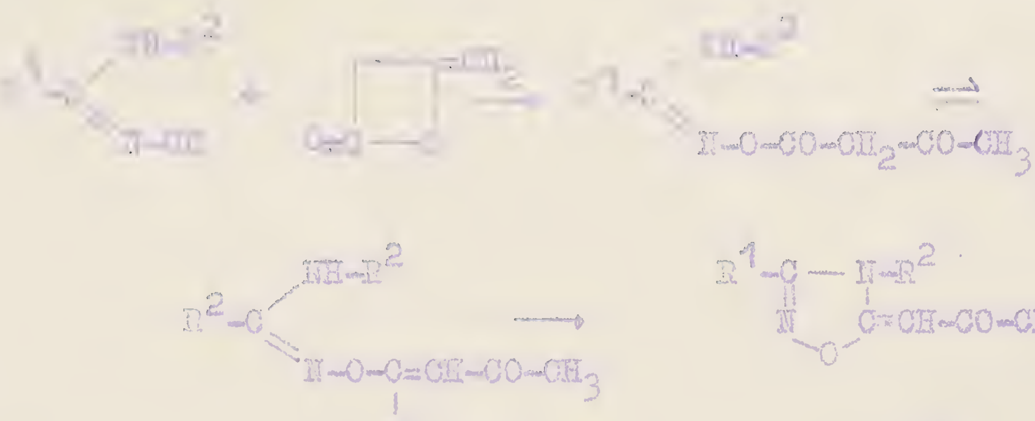
Werden cyclische Imidoester vom Typ 193 (Lactimäther) mit Amidoximen in Methanol erhitzt, entstehen 5-ω-aminoalkyl-substituierte 1.2.4-Oxadiazole 194, wobei vermutlich die [illegible] cyclisieren /88/.

193 194

[illegible] Derivaten 195 /626/.

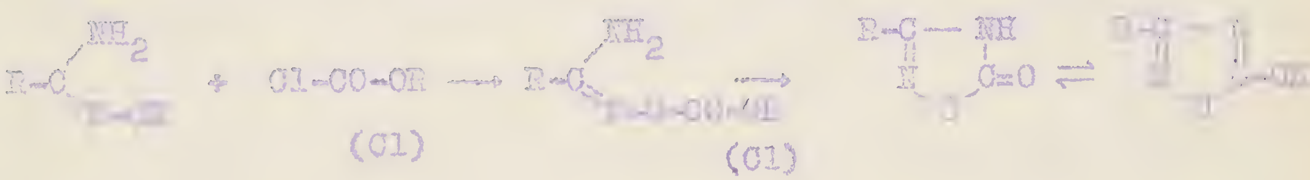
195

1) [illegible]

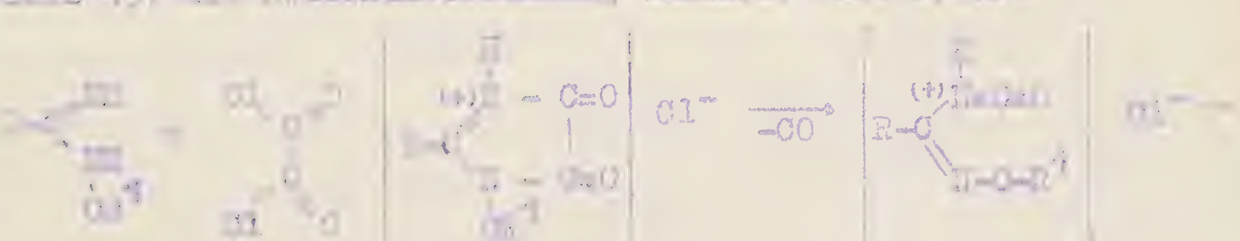


196

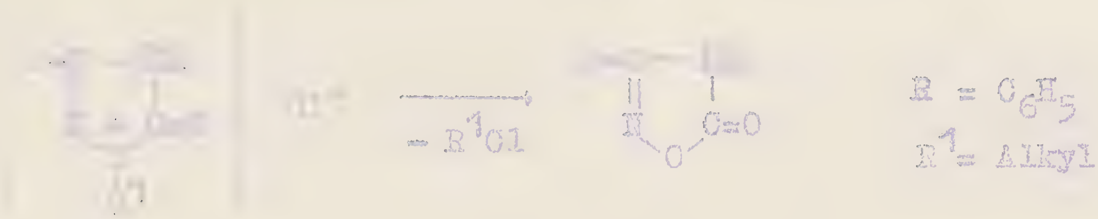
Chlorameisensäureester sowie auch Phosgen setzen sich mit Amidoximen zu $\Delta^2$-Oxadiazolinon-(5)-Derivaten um, die mit 5-Hydroxy-oxadiazolen tautomer sind /103,371/. Bei Darstellungsversuchen von 3-(Trichlormethyl)-$\Delta^2$-1.2.4-oxadiazolinon-(5) aus O-Carbäthoxy-trichlor-acetamidoxim ließ sich nachweisen,



daß bei [illegible] Anordnung der Acyloxygruppe gegenüber der $NH_2$-Gruppe die Cyclisierung zum Oxadiazol erschwert ist /456/. 3-Phenyl-$\Delta^2$-1.2.4-oxadiazolinon-(5) bildet sich auch in einer interessanten Reaktion aus O-alkylsubstituierten Benzamidoximen und Oxalylchlorid, wobei ein Imidazolinium-salz 197 als Zwischenverbindung vermutet wird /767/.



197



Die Umsetzung der Silbersalze derartiger Oxadiazolinone mit [illegible] (5) und 5-Alkoxy-1.2.4-oxadiazol /486/. 4-Alkyl- und 4-Acyl-oxadiazolinone entstehen auch aus N-substituierten Amidoximen und Chlorameisensäureester /11/ oder Phosgen /173/.

[illegible] oxy)-O-alkyl-isoharnstoffe 198, die aus O-Alkyl-N-hydroxy-isoharnstoff und Chlorkohlensäureester leicht zugänglich sind /773/.

198 199

In verwandter Reaktion gehen die aus Carbodiimiden und [illegible] $\Delta^2$ [illegible]

200 201

Die aus N-Methyl-hydroxylamin und Carbodiimiden darstellbaren [illegible]-hydroxyguanidine 202 lassen sich mit Chlorameisensäureester in die 3-Imino-1.2.4-oxadiazolidone-(5) 203 überführen /768/.

202 203

### 3.3.1.3.2.2 Cyclisierung von N-Acyl-amidoximen

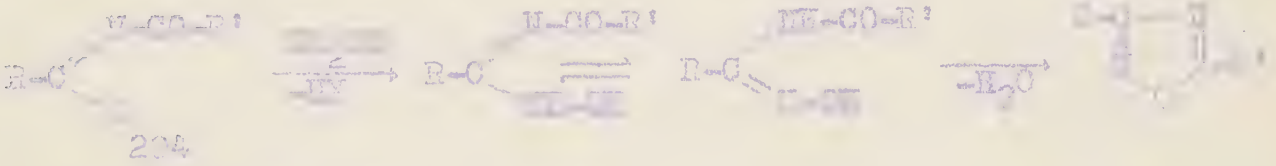
Durch Acylierung von Amidoximen entstehen O-Acyl-amidoxime, die unter geeigneten Reaktionsbedingungen unter Wasserabspaltung zu 1.2.4-Oxadiazolen cyclisiert werden können (siehe 3.3.1.3.2.1). N-Acyl-amidoxime mit unsubstituierter Hydroxyimino-Gruppe lassen sich durch direkte Acylierung von Amidoximen nicht erhalten[1]. Bei Versuchen, N-Acyl-amidoxime auf anderem Wege zu synthetisieren, zeigte sich außerdem, daß diese außerordentlich instabil sind und spontan in 1.2.4-Oxadiazole übergehen.

---

[1] Eine Ausnahme bildet das Formamidoxim, aus dem durch Acylierung ein Gemisch von O- und N-Acetyl-Derivat erhalten wird /203/. O-substituierte Amidoxime lassen sich - wie unter anderem auch aus eigenen Versuchen hervorgeht - /99/ - ebenfalls zu N-Acyl-amidoximen acylieren /9,10,102,207/.

[illegible]

So erhielt BECKMANN /56/ durch Umsetzung von N-Acyl-imidchloriden 204 (X= Cl) und N-Acyl-amidinen 204 ($X= NH_2$) mit Hydroxylamin lediglich 1,2,4-Oxadiazole. Auch im Falle der Reaktion von N-Acyl-imidoestern 204 (X= Alkoxy) mit Hydroxylamin bildeten sich Oxadiazole, ohne daß die offenbar intermediär entstandenen N-Acyl-amidoxime isoliert werden konnten /207/.

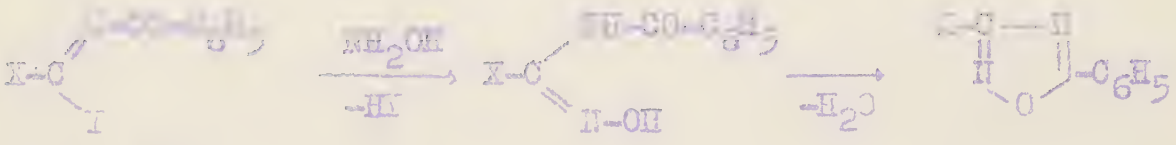


204

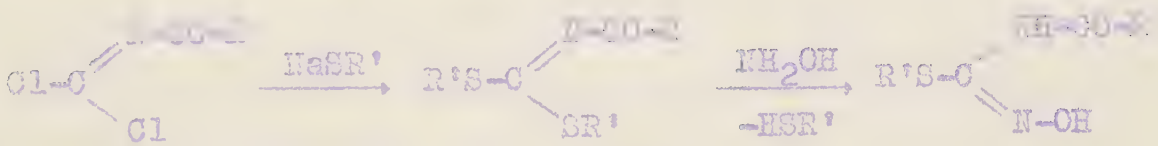
[illegible]

[illegible]

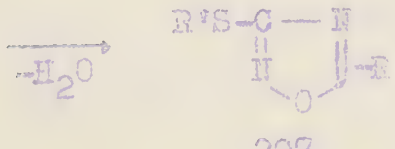
[illegible]



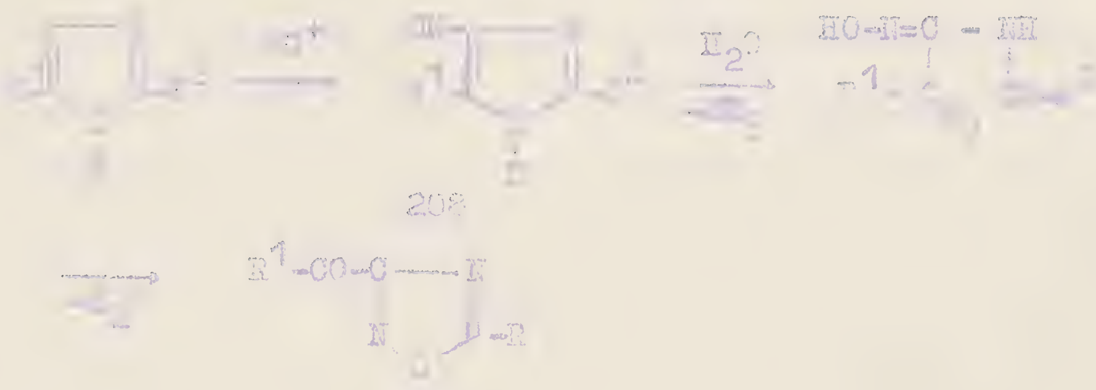
205



206



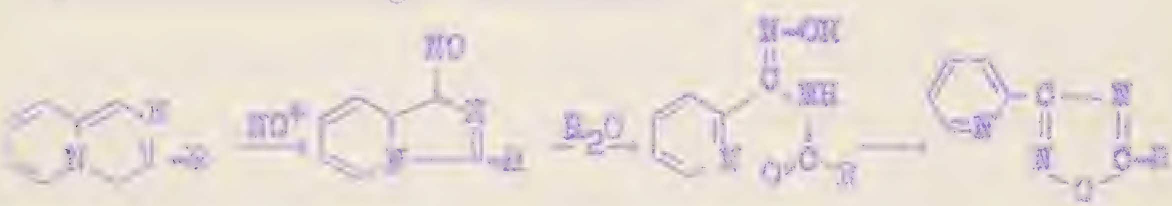
207



208

209

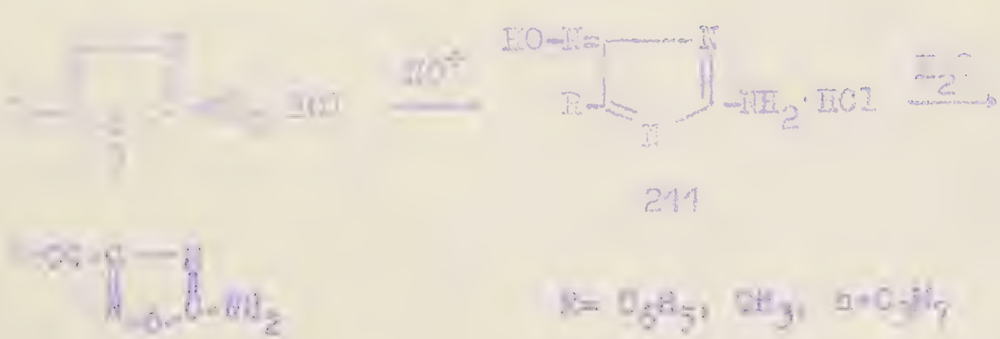
pyridinen mit salpetriger Säure zu 3-[Pyridyl-(2)]-1.2.4-oxadiazolen 210 /523/ sind ebenfalls N-Acyl-amidoxime als Zwischenverbindungen anzunehmen.



210

R= H, $CH_3$, $C_6H_5$

Ebenso führt auch die Hydrolyse der durch Nitrosierung von 5(4)-Phenyl(alkyl)-2-amino-imidazol-hydrochloriden erhältlichen Verbindungen, die als 1(5)-substituierte 2-Amino-4(5)-hydroximino-5(4)H-imidazol-hydrochloride 211 angesehen wurden, über N-Acyl-amidoxime zu 3-substituierten 5-Amino-1.2.4-oxadiazolen 212 /143/.



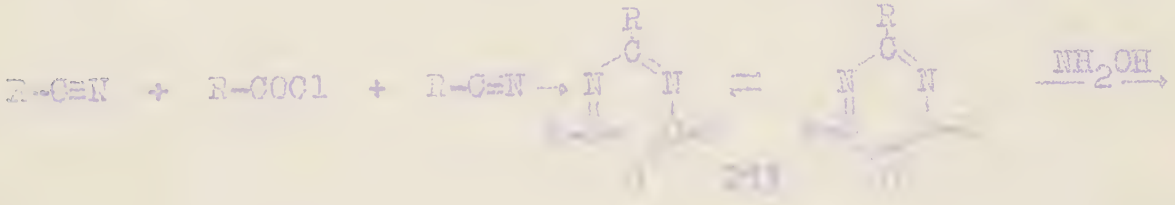
211

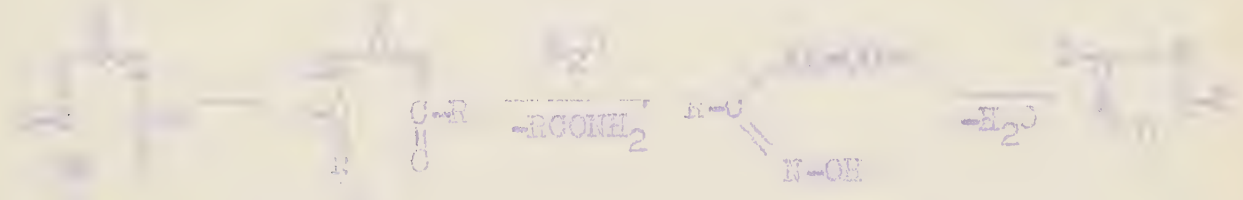
212

R= $C_6H_5$, $CH_3$, n-$C_3H_7$

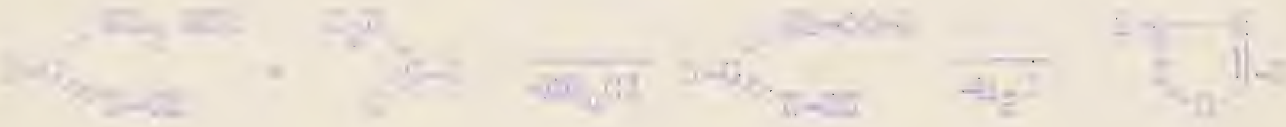
Im Falle der Darstellung von 1.2.4-Oxadiazol-3-carbonsäureamiden durch Hydrolyse von 2-alkylsubstituierten 4-Hydroximino-imidazolinonen-(5) können die N-Acyl-amidoxime (301, S.291) in Substanz gefaßt werden. Erst durch Behandlung der N-Acyl-amidoxime mit Natriumcarbonat tritt Ringschluß zum Oxadiazol ein /606/. Auch bei der in eigenen Untersuchungen durchgeführten Synthese von 1.2.4-Oxadiazol-3-carbonsäureestern durch Umsetzung von N-Acyl-amino-acetonitrilen in alkoholischer Lösung ist ein stabiles N-Acyl-amidoxim isoliert worden /106,107/ (S. 289, 295-297).

Die Reaktion der aus aromatischen Säurechloriden und Nitrilen unter der Einwirkung von Lewis-Säuren entstehenden 2.4.6-Triphenyl-3.5-diazapyrylium-salze 213 mit Hydroxylamin, bei der 3.5-Diphenyl-1.2.4-oxadiazol und Benzamid gebildet werden /640/ sowie auch die Umsetzung von Benzamidoxim-hydrochloriden mit Amidinen /474/ zu 3.5-disubstituierten 1.2.4-

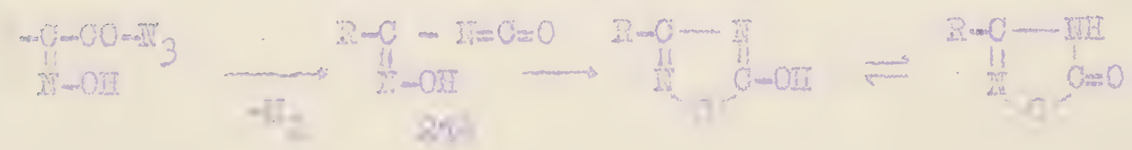




Oxdiazole laufen vermutlich ebenfalls über N-Acyl-amidoxime als Zwischenverbindung ab.



N-substituierte Amidoxime, die anstelle des N-Acylrestes andere Gruppierungen mit elektrophilen Kohlenstoffatomen besitzen, verhalten sich ebenso wie N-Acyl-amidoxime und gehen leicht in 1.2.4-Oxdiazole über. So entspricht das durch Curtius-Abbau von N-Hydroxyimino-carbonsäureaziden gebildete Isocyanat 244[1)2)] in seiner Reaktionsweise N-acylierten Amidoximen und cyclisiert zum 5-Hydroxy-oxdiazol (1.2.4-Oxdiazolinon-(5)) /?/.



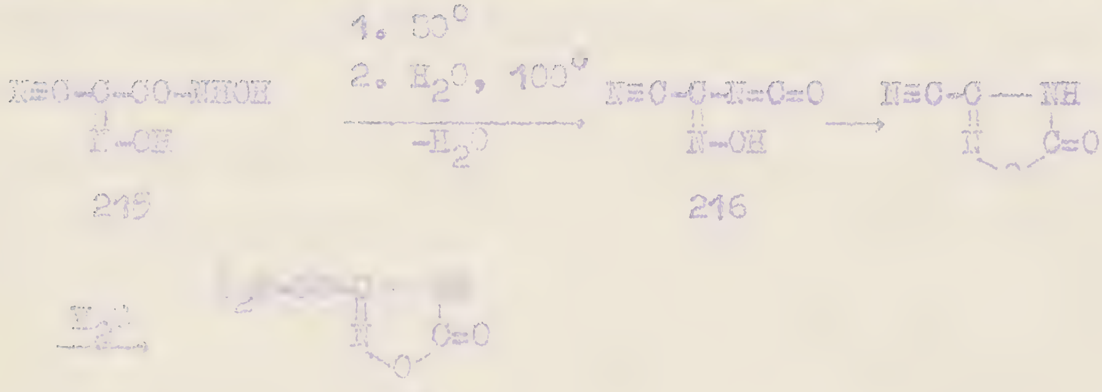
Beim kurzen Erhitzen von 2-Hydroxyimino-malonhydroxamsäure-mononitril 245 auf 80° und Umkristallisieren mit Wasser bildet sich infolge Lossen-Umlagerung ebenfalls ein Isocyanat-anion 246, das unter Einbeziehung der Nitrilgruppe in das 5-Oxo-

---

1) Das O-alkylsubstituierte Amidoxim R-C(=N-OR')-N=C=O, (dargestellt z.B. durch Hofmann-Abbau von O-Alkoxyimino-carbonsäureamiden), läßt sich je nach Reaktionsbedingungen in O-Alkyl-amidoxime /180/ oder in O-Alkyl-N-carbalkoxy-amidoxime /181/ überführen. Eine Cyclisierung zum Oxdiazol erfolgt hier wegen des vorhandenen O-Substituenten nicht.

2) Eine Verbindung vom Typ 244 tritt vermutlich als Intermediärprodukt auch bei der Darstellung von 3-Phenyl-1.2.4-oxdiazolinon-(5) durch Umsetzung von Benzhydroximsäurechlorid mit Kaliumcyanat auf /182/.

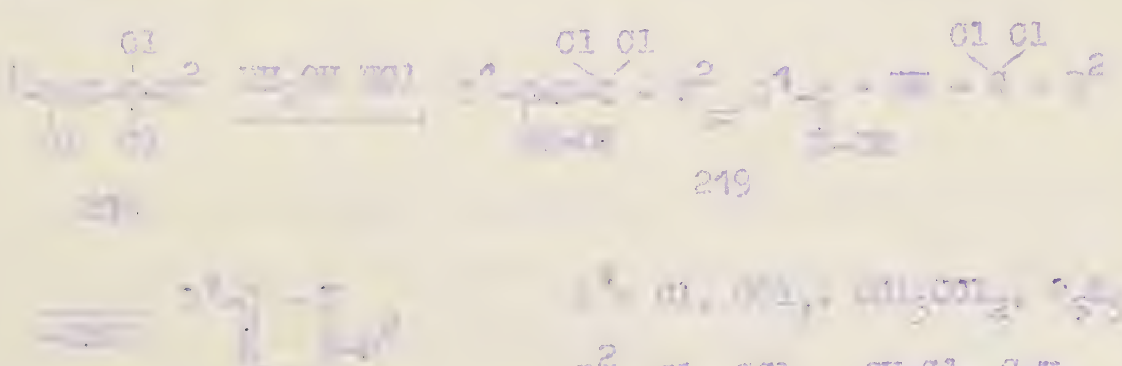
Δ²-[illegible] /[illegible]/. [illegible]



215 216 217

[illegible]

Trichlormethyl-isocyanid-dichlorid sowie auch weitere [illegible] dichlor-alkylsubstituierte Imidchloride vom Typ 218 reagieren [illegible] 1.2.4-[illegible]diazolen cyclisieren.

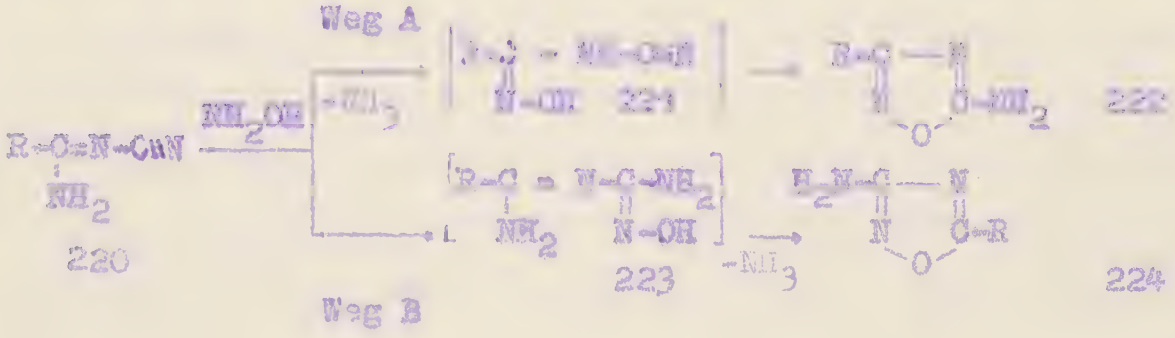


218 219

$R^1$ = Cl, $CCl_3$, $CH_2CCl_3$, $C_6H_5$

$R^2$ = Cl, $CCl_3$, $CH_2Cl$, $C_6H_5$

dukt N-Cyan-amidoxime 221, die durch Umsetzung von N-Cyan-amidinen 220 (oder N-Cyan-imidoestern) mit Hydroxylamin gebildet werden, sind nicht beständig, sondern gehen in die 5-Amino-1,2,4-oxadiazole 222 über /331,332/ (Weg A). Nach neueren Untersuchungen ist die Reaktion der N-Cyan-amidine 220 mit Hydroxylamin nicht einheitlich. Es entsteht vielmehr



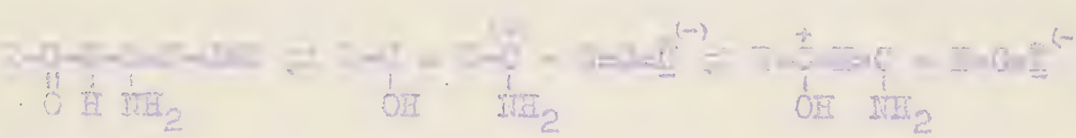

ein Gemisch von 3- und 5-amino-1,2,4-oxadiazolen, wobei aliphatische Cyan-amidine bevorzugt zu den 5-amino-Derivaten 222 und aromatische zu den 3-amino-Verbindungen 224 umgesetzt werden /304/. Bei aliphatischen N-Cyan-amidinen vom Typ 220 tar die Ausbildung eines Gleichgewichtes zwischen Cyan-amidin-Form I und Carbodiimid-Form II angenommen, wobei der positiv polarisierte Kohlenstoff der Carbodiimid-Form bevorzugt durch Hydroxylamin nukleophil angegriffen wird, so daß die Reaktion nach Weg A abläuft. Bei aromatisch substituierten Verbindungen dürfte hingegen das konjugierte System der Cyan-amidin-Form I vorherrschen.

In diesem Falle reagiert Hydroxylamin vorzugsweise mit der Iminogruppe (Weg B). Aliphatische Verbindungen 220, die Substituenten mit -I-Effekt besitzen, sollten allerdings

[illegible]

[illegible]
Hydroxylamin in Übereinstimmung mit der Theorie über die [illegible]
1.2.4-oxadiazol 224 ($R= CCl_3$).

[illegible] 225 ($R= C_6H_5$) [illegible]
Zentren für einen nukleophilen Angriff durch Hydroxylamin- [illegible]

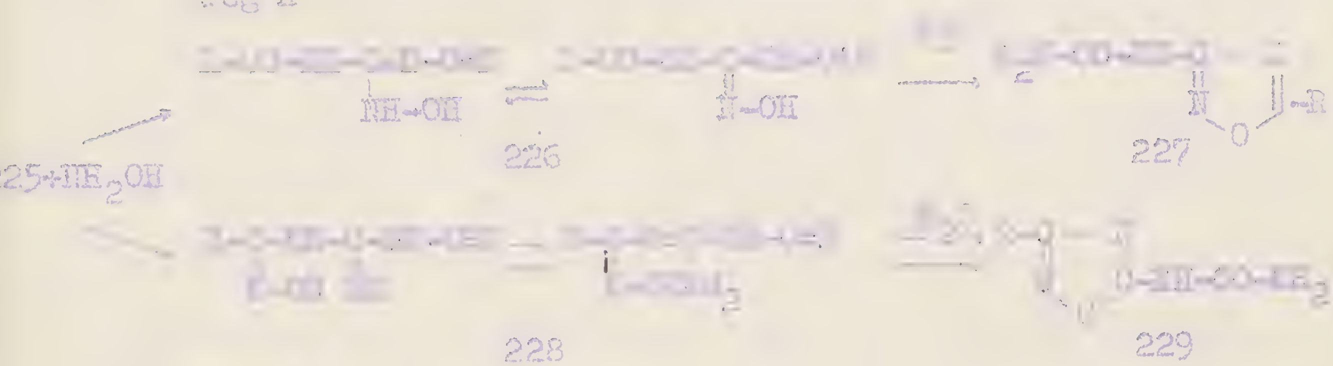


I II III

225

[illegible]
amidoxims 226 und Hydrolyse der Cyan-Gruppe das [illegible]

Weg A

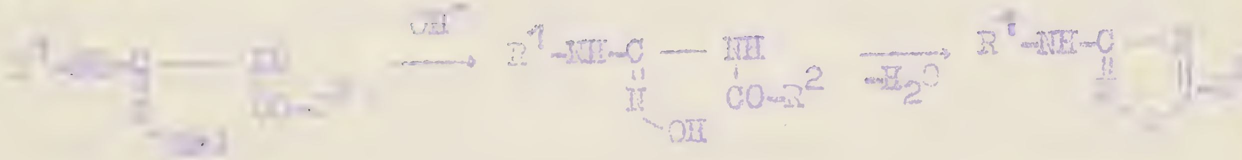



Weg B

R = $C_6H_5$

Die zu vielseitigen Umsetzungen geeigneten 5-Amino-1.2.4-oxadiazole /272,507,600,800,739a/ entstehen durch Reaktion von N-Acyl-cyanamiden mit Hydroxylamin in [illegible] und Cyclisierung der intermediär gebildeten N-Acyl-amidoxime /119a, 409a,732e/.

In einer vermutlich ebenfalls über N-Acyl-amidoxime ablaufenden Reaktion sind 3-Amino-1,2,4-oxadiazole auch durch Umsetzung von N-Acyl-N'-halogen-guanidin[1] mit Basen erhalten worden /395a/.



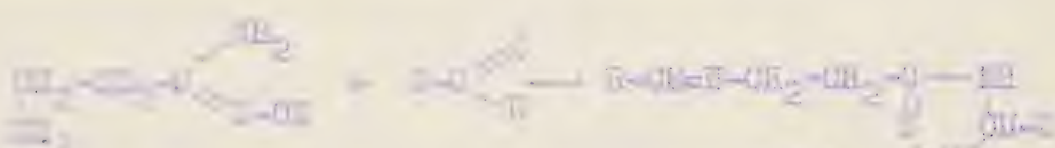

[1] Über eine analoge Methode zur Darstellung von Oxadiazolen aus N-Acyl-N'-chlor-amidinen vgl. /734e/.

## 3.3.1.3.2.3 Kondensation von Amidoximen mit Aldehyden

Die Umsetzung von Amidoximen mit Aldehyden führt zu $\Delta^2$-1.2.4-Oxadiazolinen 230. Nach dieser bereits auf Tiemann /937/ zurückgehenden Methode sind auch in jüngster Zeit zahlreiche neue Oxadiazoline dargestellt worden /264,444, 497/.

230

Das Reaktionsverhalten von Amidoximen mit zusätzlicher Aminogruppe gegenüber Aldehyden ist unterschiedlich. Während sich β-Amino-propionamidoxim mit Benzaldehyd zu 3-(β-benzylidenamino-äthyl)-$\Delta^2$-1.2.4-oxadiazolin 231 umsetzt /264/, reagiert es mit aliphatischen Aldehyden zu 4-Hydroxyimino-hexahydro-pyrimidinen (S. 84 ) /261/.



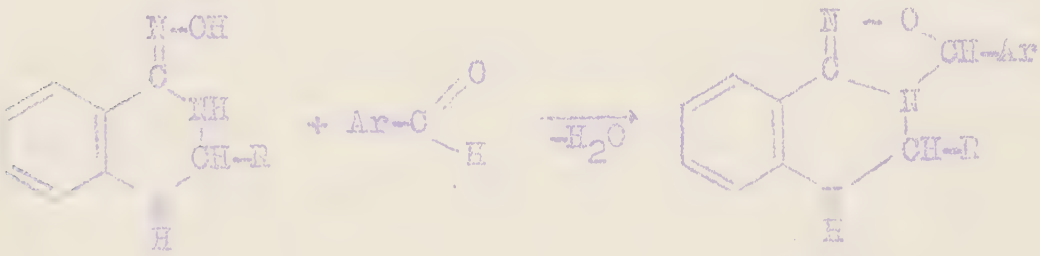
231

R= $C_6H_5$

Aus [illegible]-Amino-[illegible]-phenyl-acetamidoxim und Benzaldehyd entstehen Imino-imidazole /[illegible]/ (S.455).

Auch cyclische Amidoxime, d.h. Verbindungen, deren Amidoxim-$NH_2$-Gruppe Bestandteil eines heterocyclischen Ringes ist, setzen sich mit Aldehyden zu 1.2.4-Oxadiazolinen um. So lassen sich aus dem 3-Hydroxyimino-1.2.3.4-tetrahydro-

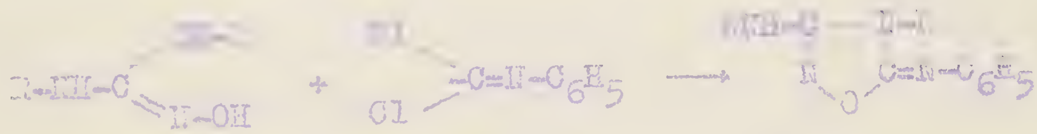
chinazolinen 232 und aromatischen Aldehyden die 1.2.4-Oxadiazolo[4.3-c]chinazolin-Derivate 233 erhalten /261/.



232 233

3.3.1.3.2.? [illegible] von [illegible] mit Isocyaniddichloriden

[illegible] 234, [illegible] 235 [illegible] $\Delta^2$-1.2.4-[illegible]diazolin-imin-(5)-Verbindungen 236 um /768/.

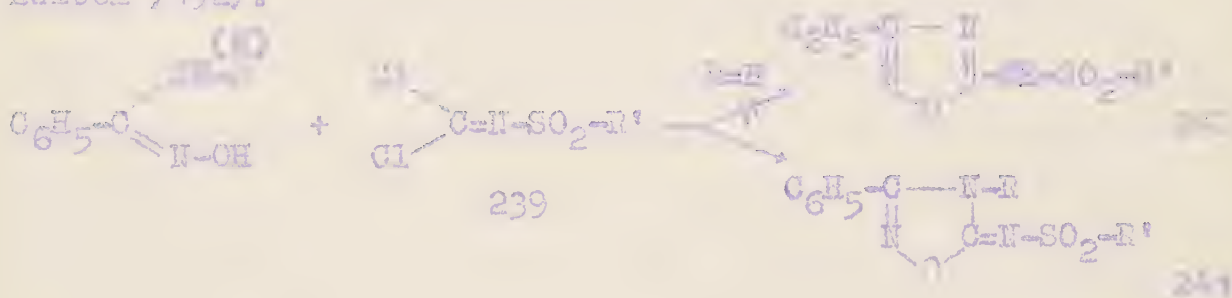


234 235 236

[illegible] 237 [illegible] $\Delta^2$-1.2.4-Oxadiazolidin-diimine-(3.5) 238 erhalten /[illegible]/.

237 238

3.4-Diaryl-5-arylimino-$\Delta^2$-1,2,4-oxadiazoline sind aus N-Aryl-benzamidoximen und Phenylisocyaniddichlorid dargestellt worden /295/.
Versuche, durch Umsetzung von Benzamidoxim und N-Aryl(alkyl)-sulfonyl-isocyaniddichlorid 239 zu 5-N-Sulfonylamino-1.2.4-oxadiazolen 240 zu gelangen, schlugen fehl /492/*). Setzt man hingegen N-substituierte Benzamidoxime in die Reaktion ein, werden 5-Sulfonyl-imino-$\Delta^2$-1.2.4-oxadiazoline 241 erhalten /492/.



### 3.1.1.2.5 Reaktionen von 1.2.4-Oxadiazolen ohne Ringöffnung

Aus Hydroxamsäure-Derivaten lassen sich, wie oben ausführlich dargelegt, 1.2.4-Oxadiazol-Derivate von unterschiedlichstem Substitutionstyp darstellen, von denen viele praktische Bedeutung auf zahlreichen Gebieten erlangt haben (S. 226). Darüber hinaus sind einige reaktive Oxadiazole im Hinblick

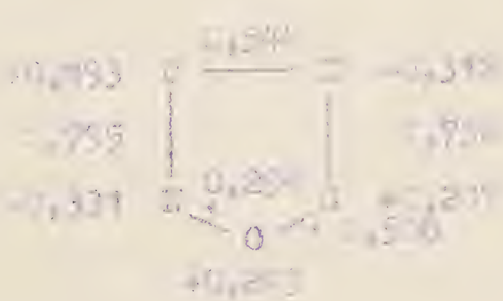
---

*) Sulfonamide vom Typ 240 erhält man durch Kondensation des Natriumsalzes von 3-Phenyl-5-acetylamino-1.2.4-oxadiazol mit N-Acyl-sulfanilsäurechlorid oder durch Schmelzen von 5-Chlor-3-phenyl-1.2.4-oxadiazol und N⁴-Acetyl-sulfanilamid mit Kaliumcarbonat /237/.

[illegible]
lassen von Bedeutung[1].

Die Möglichkeit zu Folgereaktionen, die unter Ringaufspaltung ablaufen, resultiert aus dem nur geringen Grad der Aromati- [illegible] geht – /477/ nahezu keine Resonanzwechselwirkung zwischen dem Ringsauerstoff und dem Restmolekül besteht. Aus Unter- [illegible] ringes ergibt sich eine sehr niedrige $\pi$-Bindungsordnung der N–O-Bindung, die den stärksten Dipol ($N^- - O^+$) im Molekül verkörpert und demzufolge der bevorzugte Ort für eine Ringaufspaltung darstellt. Abb. 2 zeigt das Molekküldiagramm des 1.2.4-Oxadiazolringes /520/ nach MO-Berechnungen, die auf die Molekulargeometrie des 1.2.5-Oxadiazols mit einem N–O-Abstand von 1,38 Å basieren.

[illegible]



---

[1] [illegible] Oxadiazolringes vgl./200/.

### 1.3.1.3.3.1 Thermolyse, Photolyse

Die Stabilität des 1,2,4-Oxadiazolringes hängt stark von der Art und Anzahl der am Ring vorhandenen Substituenten ab. Während das unsubstituierte 1,2,4-Oxadiazol äußerst instabil ist /470/ und auch in 3- oder 5-Stellung monosubstituierte Verbindungen leicht Ringaufspaltungen erleiden - beispielsweise zerfallen 3-Alkyl- oder 3-Aryl-1,2,4-oxadiazole bereits beim Kochen bei Raumtemperatur unter Bildung von Nitrilen und Cyansäure /5,206/, das 3-Phenyl-1,2,4-oxadiazol isomerisiert sich zum Benzoyl-cyanamid /200/ und 3-Methyl-1,2,4-oxadiazol wird bereits durch verdünnte Säuren zu Essigsäure und Peracetsäure hydrolysiert - sind 3,5-disubstituierte 1,2,4-Oxadiazole gegenüber chemischen Agentien /2/ wie auch thermisch /5,159/ relativ stabil, ein Verhalten, das in besonderem Gegensatz zum Zerfall des photochemischen Isomeren dieser Verbindungsklasse steht[1].

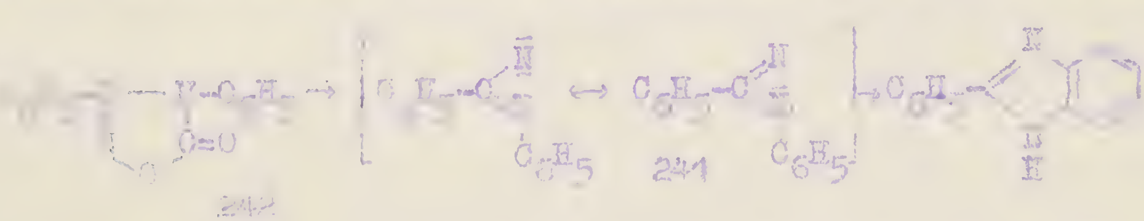
Zur thermischen Isomerisierung von 3,5-Diphenyl-1,2,4-oxadiazol sind Temperaturen oberhalb 450° erforderlich. Als Zersetzungsprodukte entstehen in geringlichem Ausmaß Nitril und Phenylisocyanat /5,159/.

Massenspektroskopische Messungen zeigen, daß bei einer elek-

---

1) Nach MOORE /420/ wird die Schwächung der N-O-Bindung infolge der verminderten cyclischen Konjugation durch einen Energiegewinn aufgrund der intermolekularen Dipol-Dipol-Wechselwirkungen der entgegengesetzt geladenen N- und O-Atome ausreichend kompensiert, so daß das Molekül stabil ist.

[illegible] von [illegible]
oxadiazolen hauptsächlich Spaltungen der 1-5- bzw. der 3-4-Bindung erfolgt, wobei als Hauptfragment Benzonitriloxid [illegible] sind /[illegible]/. [illegible] 2-Phenyl-chinazolinon-(4) [illegible] /[illegible]/, in alkoholischen Medium bildet sich O-Alkyl-N-benzoyl-benzamidoxim und 2-Phenyl-chinazolinon-(4) /496/.
[illegible] Verbindungen auf anderem Wege besser zugänglich sind oder - wie im Falle der Photolyse des 3.5-Diphenyl-oxadiazols - zu schwer trennbaren Substanzgemischen führen. Zu recht einheitlichen Reaktionsprodukten gelangt man jedoch durch Thermolyse oder Photolyse von 3.4-Diphenyl-$\Delta^2$-1.2.4-oxadiazolinon-(5) 242, welches bei 220° bzw. bei der Bestrahlung [illegible] /[illegible]/, wobei intermediär offenbar das Fragment 241 entsteht. Die [illegible]



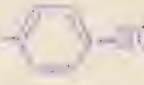

[illegible]

Basen (z.B. Benzal-anilin) entstehen Chinazolin-Derivate /632/.

2-substituierte Oxadiazoline erleiden eine photochemische Umlagerung unter Spaltung der N-O-Bindung. So entsteht z.B. aus 4-(3-Äthoxymethyl)-3-methyl-5-(p-nitrophenyl)-$\Delta^2$-1.2.4-oxadiazolin 242 das N-β-Äthoxyäthyl-N-(p-nitrobenzoyl)-acetamidin 243 /674/.

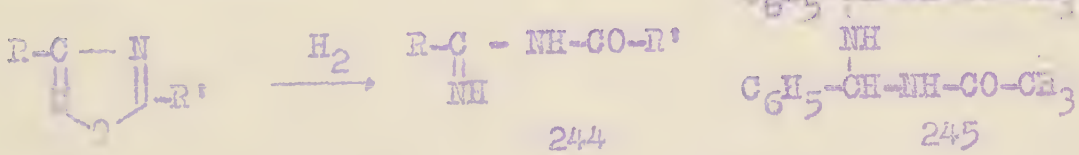
242 243

R' = $-CH_2-CH_2-OC_2H_5$

R'' = 

3.3.1.3.3.2 Reduktion

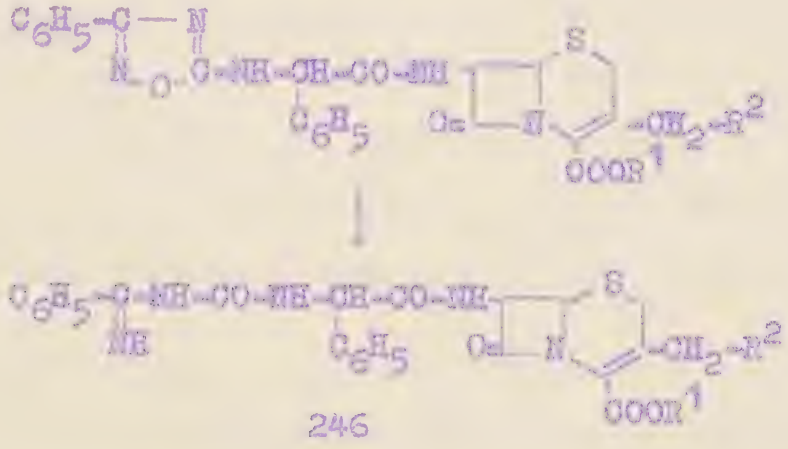
Die N-O-Bindung des 1.2.4-Oxadiazolringes läßt sich auch durch katalytische Hydrierung aufspalten. So wird z.B. das 3.5-Diphenyl-1.2.4-oxadiazol an Pd/C zu N-Benzoyl-benzamidin 244 hydriert /515/.



244 245

Aus 5-Methyl-3-phenyl-1.2.4-oxadiazol bilden sich unter analogen Bedingungen das Diacetyl-dimethylentriamin 245, indem das entstandene N-Acetyl-benzamidin unter Reduktion

dimerisiert /545/. Die reduktive Spaltung von Oxadiazolen zu Amidinen hat präparative Bedeutung bei der Herstellung der antibakteriell wirksamen Cephalosporansäuren 246 erlangt /325,325a/.



246

Die Reduktion weiterer Oxadiazole zu Amidinen dürfte ebenfalls mit einer N-O-Spaltung eingeleitet werden /11,446,546,557/, obwohl nicht in allen Fällen N-Acyl-amidine, deren Bildung als Beweis für eine erfolgte N-O-Spaltung anzusehen ist, nachgewiesen wurden. Im Gegensatz dazu bleibt bei der Reduktion von disubstituierten 1.2.4-Oxadiazolen mit $LiAlH_4$ die N-O-Bindung erhalten. Unter Spaltung einer C-O-Bindung entstehen in guten Ausbeuten N-substituierte Amidoxime /694/:

### 3.3.1.3.3.3 Umwandlung von 1,2,4-Oxadiazolen zu Amino-Heterocyclen

Von größerem praktischem Interesse sind Umwandlungen von 3-Acyl-1,2,4-oxadiazolen und 1,2,4-Oxadiazol-3-carbonsäure-Derivaten, denen Synthesen das Ziel eigener Arbeit war (3.3.1.3.4) sowie Umwandlungen der aus letzteren leicht herstellbaren 3-Amino-1,2,4-oxadiazole in die Amino-Verbindungen weiterer Heterocyclen, die ihrerseits wieder präparativ wichtige Ausgangsverbindungen darstellen.

So lassen sich beispielsweise die Oxime 247 von 3-Acyl-1,2,4-oxadiazolen durch Erhitzen über den Schmelzpunkt oder in Lösung leicht in 3-(2-Acylamino-1,2,5-oxadiazole 248 umwandeln /171,172,541,550,555/.

247 248

Hierbei erfolgt zunächst eine Spaltung der N-O-Bindung, also der schwächsten Bindung des Oxadiazolringes, an die sich ein erneuter Ringschluß zu einem energetisch bevorzugten Ringsystem anschließt. Die Reaktion dient der Bildung von 1,2,5-Oxadiazolen aus α,β-Diketonen /91[1]/. Durch Verseifung der N-Acylamino-Derivate 248 gelangt man in einfacher Weise zu

1) Lit. 91, S. 464

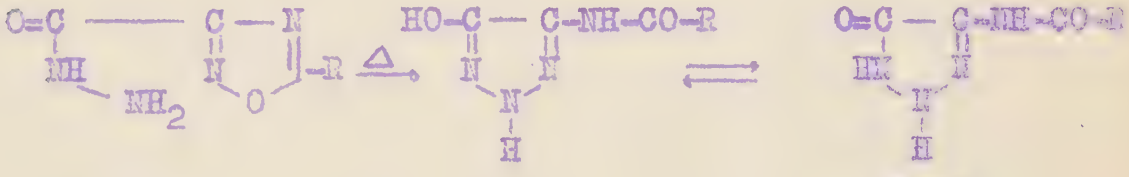
zu 3-Amino-1,2,5-oxadiazolen (3-Amino-furazanen). Es ist zweckmäßig, zur Darstellung dieser Verbindungen von den 5-Acetyl-Derivaten 247 ($R'= NH_2$) auszugehen, da die Entacylierung des entstehenden N-Acetyl-amino-furazans einfach durchzuführen ist. Diese bereits von PONZIO /550/ beschriebene Umwandlung der 3-Acyl-1,2,4-oxadiazole hat in jüngster Zeit für die Darstellung von Amino-furazanen mit antikonvulsiver und muskelrelaxierender Wirksamkeit /413-415/ besondere Bedeutung erlangt.

Wie GRAMMATICAKI /269/ fand, lagern sich die Phenylhydrazone 249 ($X= C_6H_5$) von 3-Acyl-1,2,4-oxadiazolen beim Erhitzen oder unter der Einwirkung von Säuren oder Basen zu 4-Acylamino-2H-1,2,3-triazolen um, eine Reaktion, die an die Bildung von 1,2,3-Triazolen aus $\alpha$,$\beta$-Hydrazon-oximen erinnert /525/. In analoger Reaktion entstehen aus den entsprechenden Hydrazonen 249 ($X= H$) die an Ring-Stickstoff unsubstituierten 4-Acyl-amino-Derivate 250 /603/. Die 3-Acyl-1,2,4-oxadiazol-semicarbazone gehen unter dem Einfluß von Basen in die 4-Acyl-amino-2H-1,2,3-triazole über, wobei die Carbonsäure-amidgruppierung in 2-Position hydrolytisch abgespalten wird /603/. Durch saure Verseifung der N-Acyl-amino-triazole 250

249 250

$X= C_6H_5$, H $R'= C_6H_5$, $CH_3$, H

sind 4-Amino-2H-1.2.3-triazole zugänglich, die sich durch Diazotierung und Reduktion der entstandenen Diazoniumsalze mit $H_3PO_2$ an dem in 4-Stellung unsubstituierten 2H-1.2.3-triazolen umsetzen lassen /603/. 5-Alkyl-1.2.4-oxadiazol-3-carbonsäurohydrazide 251, die aus den 1.2.4-Oxadiazol-3-carbonsäureestern und Hydrazinhydrat leicht darstellbar sind, lagern sich durch Erhitzen oder Einwirkung von Alkali ebenfalls um, wobei 4-Acylamino-5-hydroxy-2H-1.2.3-triazole 252 entstehen, die mit den 4-Acylamino-2H-1.2.3-triazolinonen 252a tautomer sind /604/.



251 252 252a

Setzt man die 5-Methyl- bzw. 5-Benzyl-1.2.4-oxadiazol-3-carbonsäure-methylester mit Phenylhydrazin um, bilden sich direkt die 4-Acyl-amino-5-hydroxy-2H-1.2.3-triazole, ohne daß sich die Carbonsäure-phenylhydrazide vom Typ 251 fassen lassen /604/.

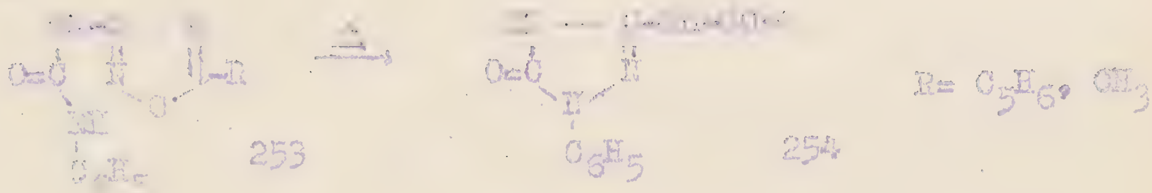
In den bisher angeführten Beispielen für die Umlagerung von 1.2.4-Oxadiazolen in 1.2.5-Oxadiazole und 2H-1.2.3-Triazole besitzt der in 3-Stellung des Oxadiazols befindliche Substituent eine C - N- O- bzw. C - N - N -Gruppierung, die nach erfolgter Ringumwandlung zum Bestandteil des neugebildeten heterocyclischen Ringes wird. 1.2.4-Oxadiazole,

deren in 3-Position befindliche Seitenkette die Folge N - C - N oder N - C - C besitzt, sollten sich in analoger Reaktion zu Amino-1.2.4-triazolen (Schema A) bzw. Amino-imidazolen (Schema B) umlagern lassen.

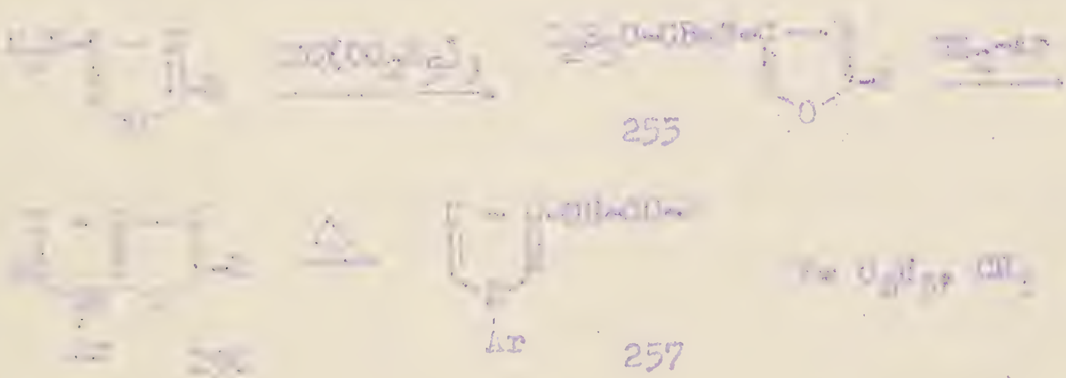
(A)

(B)

Der N-[5-Phenyl-1.2.4-oxadiazolyl-(3)]-harnstoff 253 (3-Ureido-5-phenyl-1.2.4-oxadiazol), dessen Seitenkette die N - C - N -Gruppierung aufweist, wird allerdings beim Erhitzen mit verdünnten Laugen (d.h. unter Bedingungen, die im allgemeinen eine Isomerisierung bewirken), lediglich zum [illegible] /927/.
[illegible] 1.2.4-Oxa-[illegible] berichten. So lassen sich die N-[1.2.4-Oxadiazolyl-(3)]-N'-[illegible] 1.2.4-oxdiazolinon-(5) [illegible] überführen, aus denen durch saure Hydrolyse das 3-[illegible]-1.2.4-triazolinon-(5) entsteht /607/.

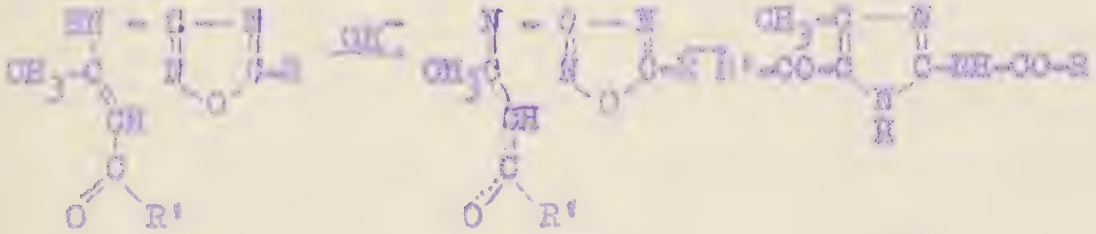


Die aus 3-Amino-1.2.4-oxadiazolen [illegible] über die Stufe der [illegible]form-amino-1.2.4-oxadiazole 255 erhältlichen N-[1.2.4-Oxadiazolyl-(3)]-N'-aryl-formamidine 256, die in der Seitenkette anstelle der NH-CO-NH-Gruppe der Harnstoffe eine -N=CH-NH-Gruppierung besitzen, [illegible] in [illegible]-1-aryl-1.2.4-[illegible] 257 [illegible] werden /608/.



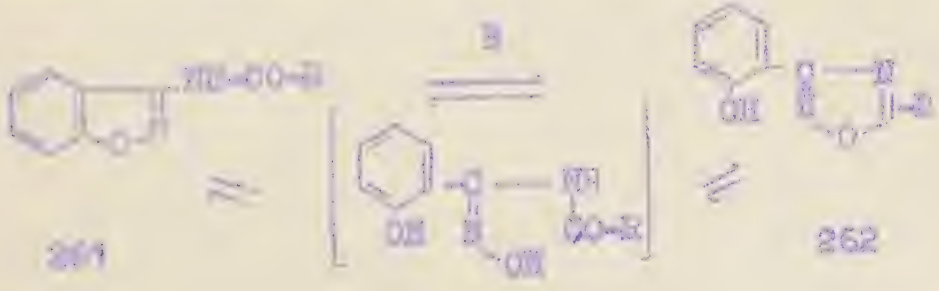
Bei Oxadiazolderivaten, deren 3-ständige Seitenkette aus [illegible] - 2 besteht, sollte eine analoge [illegible] zu [illegible] nach [illegible] (s.253) nur dann erfolgen, wenn das terminale C-Atom [illegible] ist. Diese [illegible] ist bei den 1.2.4-Oxadiazolyl-[illegible] von [illegible] [illegible] von [illegible], die eine [illegible] [illegible] 257 [illegible], erfüllt. [illegible] die [illegible]

Bindungen 258, die sich z. B. durch Kondensation von 3-Amino-5-phenyl(methyl)-1.2.4-oxadiazolen mit Acetylaceton oder Benzoylaceton erhalten lassen, beim Erhitzen mit äquimolaren Mengen Natriumäthylat in DMF in 60-80proz. Ausbeute in die anderweitig nur schwer zugänglichen 5-Acyl-2-acylamino-imidazole 260 über, die sich durch saure Hydrolyse zu 5-Acyl-2-amino-imidazolen entacylieren lassen /609/.



258 259 260

Über die Umlagerung eines 1.2.4-Oxadiazols in ein Aminoisoxazolderivat ist erst in jüngster Zeit berichtet worden. Nach NARSÁNYI /305/ besteht zwischen 3-Acylamino-benzisoxazolen 261 und 3-(o-Hydroxy-phenyl)-1.2.4-oxadiazolen 262 in Gegenwart von Basen ein Ringtransformationsgleichgewicht, dessen Lage von der Natur von R sowie von der Base B abhängt. Ist z.B. R= $CH_3$ und wird als Base (B) Alkoholat benutzt, so liegt das 3-Acylamino-benzisoxazol vor, während in wäßrigem Alkali sich vornehmlich das 1.2.4-Oxadiazolderivat bildet.



261 263 262

N-Acyl-amidorins 263, das unter den angewandten Reaktionsbedingungen zu dem Oxadiazol cyclisiert. Für exakte Aussagen müssen jedoch weitere Untersuchungen durchgeführt werden.

Ein weiterer Typ der Umlagerung eines 1.2.4-Oxadiazol-Derivates ist einen Amino-Heterocyclus ist die unter Einwirkung von flüssigen Ammoniak oder wasserfreiem Methylamin

-1.2.4-oxadiazol 264 zum 5-Amino(bzw. Methyl-amino)-3-[5-nitro-furyl(2)]-6H-1.2.4-oxadiazin 266 /165/.

neut zum Sechsring cyclisiert.

### 3.3.1.3.4 Synthese spezieller 1.2.4-Oxadiazole

Wie unter 3.3.1.3.3.3 dargelegt, stellen 3-Acyl-1.2.4-oxadiazole[1], 1.2.4-Oxadiazol-3-carbonsäure-Derivate sowie die aus diesen erhältlichen 3-Amino-1.2.4-oxadiazole zentrale Schlüsselverbindungen für die Synthese einer Reihe von Amino-hydroxyderivaten dar, die zur Darstellung pharmakologisch interessanter Verbindungen (z.B. Sulfonamiden) verwendet werden können oder teilweise selbst pharmakologische Aktivität besitzen. Die präparative Bedeutung dieser Oxadiazole sowie das Fehlen geeigneter Methoden zu ihrer Darstellung waren Anlaß zu eigenen Untersuchungen auf diesem Gebiete, die das Ziel hatten, sehr einfache Synthesen, insbesondere für 3-Benzoyl-1.2.4-oxadiazole und 1.2.4-Oxadiazol-3-carbonsäure-Derivate unter Verwendung leicht zugänglicher Ausgangsverbindungen (z.B. O-Benzoyl-formhydroximsäurechloride und α-Amino-acetophenone) zu finden.

#### 3.3.1.3.4.1 3-Acyl-1.2.4-oxadiazole

Für die Synthese von 3-Aryl- oder 3-Alkyl-1.2.4-oxadiazolen sind zahlreiche Methoden beschrieben worden (vgl. S. 246), hingegen sind nur wenige für die Darstellung von 3-Acyl-1.2.4-oxadiazolen bekannt.

---

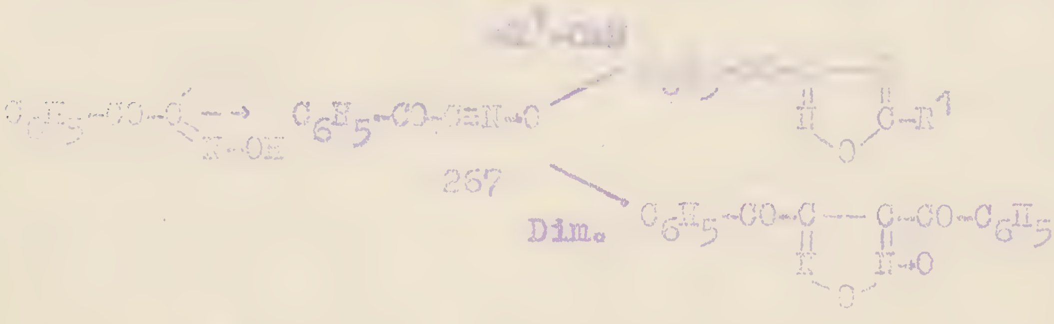
[1] Der Begriff "Acyl" steht im folgenden sowohl für "Alkoyl" als auch für "Aroyl".

3-Benzoyl-1,2,4-oxadiazole wurden bisher durch Verseifung
bzw. intra-Cyclisierung von O-Acyl-amino-phenyl-glycolen er-
halten, z.B. 3-Benzoyl-1,2,4-oxadiazol-oxime /171,269/, durch
Hydrolyse von 4(5)-Nitroso-5(4)-phenyl-imidazolen /170,172/
und durch Umsetzung von C-Benzoyl-formhydroximsäurechlorid
mit Benzimidoäthylester /204/ dargestellt. Die O-Acyl-amino-
phenyl-glycole und Nitroso-imidazole sind relativ schwer
zugänglich. Die C-Benzoyl-formhydroximsäurechloride lassen
sich - wie aus eigenen Versuchen hervorging (vgl. S. 36) -
bis im Kilogramm-Maßstab herstellen /93,105/, so daß der
Umsetzung von C-Benzoyl-formhydroximsäurechloriden mit Imid-
estern eine gewisse präparative Bedeutung für die Darstellung
von 3-Benzoyl-1,2,4-oxadiazolen zukommt. Nachteilig für eine
Anwendung dieser Methode in größerem Maßstab ist allerdings
die relativ große Hydrolyseempfindlichkeit der Imidoester.
Diesem Nachteil ließe sich umgehen, wenn anstelle der Imido-
ester die leichter zu handhabenden und auch leichter zugäng-
lichen Nitrile eingesetzt würden. So ist die Umsetzung von
Nitrilen mit Hydroximsäurechloriden von ELOY zur Darstellung
3-aliger Oxadiazole benutzt worden /416/.

- Versuche zur Umsetzung von C-Benzoyl-formhydroximsäure-
chloriden mit Nitrilen -

Zu einer Untersuchungen zeigten, läßt sich die von ELOY
/416/ beschriebene Oxadiazolsynthese - Umsetzung von Hydroxim-
säurechloriden mit Nitrilen - nicht zur Darstellung der 3-
Benzoyl-1,2,4-oxadiazole verwenden. Es tritt beim Er-

hitzen des C-Benzoyl-formhydroximsäurechlorids mit Acetonitril, Chloracetonitril und Benzonitril keine Umsetzung ein /98/.



268a–c

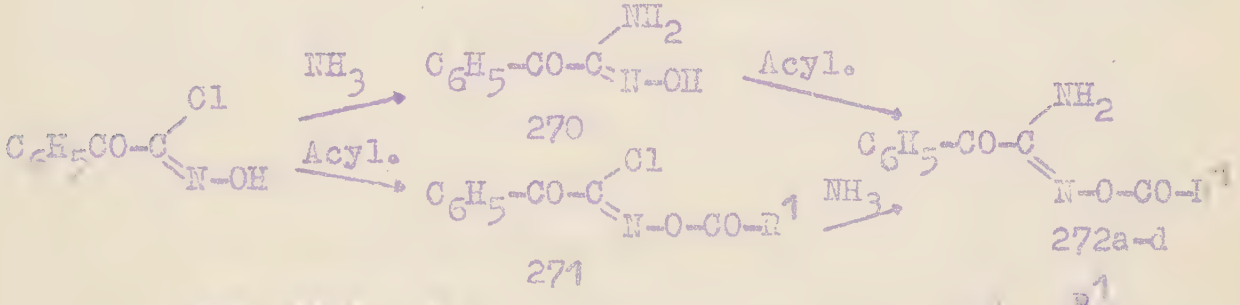
269

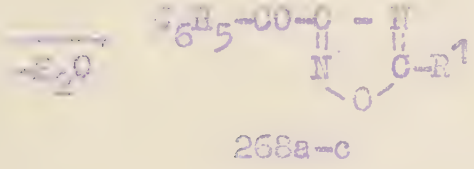
| | $R^1$ |
|---|---|
| a | $CH_3$ |
| b | $ClCH_2$ |
| c | $C_6H_5$ |

[illegible] reagiert das aus C-Benzoyl-formhydroximsäure- [illegible] in Gegenwart von Triäthylamin entstehende Phenyl- [illegible] [illegible] das 3,4-Dibenzoyl-furoxan 269 [illegible] Lewis-Säuren wie $BF_3$-Ätherat oder $AlCl_3$ zur Er- [illegible] des dipolarophilen Charakters der Nitrile /471/ läßt [illegible] Umsetzung erzielen. In Gegensatz dazu entsteht [illegible] yl)-formhydroximsäurechlorid und Benzo- [illegible] den Bedingungen einer 1.3-dipolaren Cycloaddi- [illegible] des intermediär entstandenen 3- [illegible]

– Cyclisierung von O-Acyl-C-benzoyl-formamidoximen –

Als weitere Möglichkeit zur Synthese von 3-Benzoyl-1,2,4-oxadiazolen wurde von Arbeitskreis des Autors die Cyclisierung von O-Acyl-C-benzoyl-formamidoximen 272 /93/ untersucht, die sich durch Acylierung von C-Benzoyl-formamidoxim 270 (erhältlich aus C-Benzoyl-formhydroximsäurechlorid und Ammoniak /93/) sowie durch Umsetzung von C-Acyl-C-benzoyl-formhydroximsäurechloriden 271 mit Ammoniak darstellen ließen /93/. In Analogie zur Bildung weiterer Oxadiazol-Derivate (S. 226) war ein Ringschluß der O-Acyl-amidoxime 272 bereits unter den Bedingungen ihrer Synthese zu erwarten.



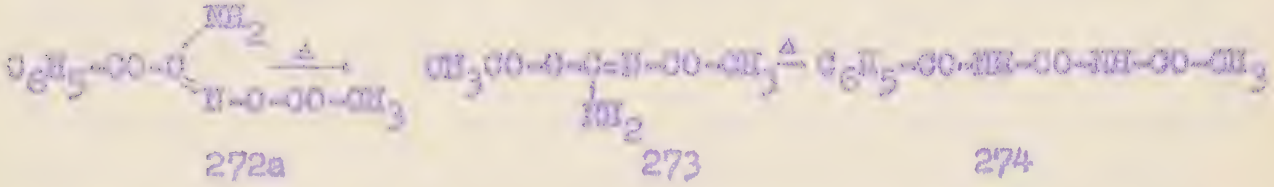




268a-c

| | $R^1$ |
|---|---|
| 268, 272 a | $CH_3$ |
| b | $CH_2Cl$ |
| c | $C_6H_5$ |
| d | $C_2H_5$ |

Die Reaktion des O-Benzoyl-formamidoxims 270 mit Acetanhydrid bei 60–80° führt in hohen Ausbeuten zum O-Acetyl-C-benzoyl-formamidoxim 272a, das sich durch weiteres Erhitzen mit überschüssigem Acetanhydrid (8 Std., 110°) allerdings nicht zum 3-Benzoyl-5-methyl-1,2,4-oxadiazol 268a cyclisieren läßt.

Bei höherer Temperatur (140°) bildet sich infolge einer BECK-MAKI-Umlagerung von 272a zum Isoharnstoff 273 und Isomerisierung dieser Verbindung der N-Acetyl-N'-benzoyl-harnstoff 274.

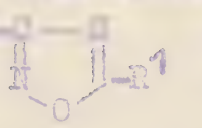


272a 273 274

Die Entstehung von Isoharnstoff-Derivaten bei der Acylierung von Amidoximen mit Säureanhydriden ist auch von anderen Autoren beschrieben worden /192,200/. Das Erhitzen von 272a mit überschüssigem Acetylchlorid führt zum N,O-Diacetyl-O-benzoyl-formamidoxin, ohne daß Oxadiazolbildung eintritt. Auch die Anwendung weiterer Cyclisierungsmethoden, z.B. Erhitzen des O-Acyl-Derivates 272a in trockenem Zustand, in siedendem Xylol, Einwirkung von Dicyclohexyl-carbodiimid, bewirken keine ausreichende Aktivierung der Carbonylgruppe, so daß keine Oxadiazolbildung erfolgt. Das 3-Benzoyl-5-methyl-1,2,4-oxadiazol 268a bildet sich jedoch mit über 90proz. Ausbeute aus 272a unter dem katalytischen Einfluß verdünnter wäßriger Säuren oder - zur Vermeidung der teilweise eintretenden Hydrolyse - durch Erhitzen mit Wasser analog /389/. Elektronenziehende Substituenten im O-Acylrest aktivieren die CO-Gruppierung der O-Acyl-amidoxime, so daß zur Cyclisierung keine zusätzliche H-Ionen-Katalyse erforderlich ist. So entsteht beim Erwärmen von 270 mit Chloracetylchlorid in über 70proz. Ausbeute das 3-Benzoyl-5-chlormethyl-1,2,4-oxadiazol 268b, ohne daß sich das O-Chloracetyl-amidoxim 272b fassen läßt. Wird C-Benzoyl-formamidoxin mit äquimolaren

Langes Acetylchlorid in Gegenwart von Calciumcarbonat in Aceton umgesetzt, d.h. eine Methode angewandt, bei der im allgemeinen nur O-Acyl-enolester erhalten werden /90,100/, so erhielt bereits bei Raumtemperatur nur 3-Benzoyl-5-chlormethyl-1,2,4-oxadiazol 268b in 32proz. Ausbeute neben 53% O-Chloracetyl-C-benzoyl-formamidoxim 272b, das durch Erwärmen mit überschüssigem Chloracetylchlorid oder mit Wasser ebenfalls in das Oxadiazol 268b übergeht. Durch Acylierung von O-Benzoyl-formamidoxim 272 mit überschüssigem Benzoylchlorid auf 110° bildet sich das O-Benzoyl-Derivat 272c, welches unter den angewandten Umsetzungsbedingungen nicht zum Oxadiazol weiterreagiert. Der Ringschluß läßt sich jedoch durch Erhitzen mit Acetylchlorid/Essigsäure erreichen /94,100/. Tabelle 7 zeigt die Über die Acetate der O-Acyl-C-benzoyl-formamidoxime 272 erhaltenen 3-Benzoyl-1,2,4-oxadiazole 268.

Tabelle 7 Synthese von 3-Aroyl-1,2,4-oxadiazolen 268 aus O-Acyl-C-benzoyl-formamidoximen 272 /98/



| Nr. | $R^1$ | Arbeit | Ausbeute [%] |
|---|---|---|---|
| 268a | $CH_3$ | + Wasser, 3 Stdn. 100° | 97 |
| 268b | $ClCH_2$ | + Wasser, 3 Stdn. 100° | 93 |
| " | $ClCH_2$ | + $ClCH_2COCl$, Benzol, 3 Stdn., Rückfluß | 80 |
| " | $ClCH_2$ | + $ClCH_2COCl$, Benzol, 3 Stdn., Rückfluß | 70 |
| " | $ClCH_2$ | + $ClCH_2COCl$, Aceton, $K_2CO_3$, 4 Stdn., 20° | 32 |
| 268c | $C_6H_5$ | + $CH_3COCl$, 2 Stdn., Rückfluß | 88 |

- Zur Struktur der O-Acyl-C-benzoyl-formamidoxime 272 -

Die durch Acylierung des C-Benzoyl-formamidoxims mit Säurechloriden erhaltenen Monoacyl-Verbindungen stellen die O-Acyl-Derivate dar /98/. Die IR-Spektren der Verbindungen zeigen zwei intensive Banden in den Bereichen von 3450 - 3475 sowie 3315 - 3355 $cm^{-1}$, die der unsubstituierten $NH_2$-Gruppe zuzuordnen ist. Die um 1750 $cm^{-1}$ auftretende Bande ist auf die Estercarbonylgruppe, die im Bereich von 1675 - 1690 $cm^{-1}$ auf die Ketoncarbonylgruppe zurückzuführen. Tabelle 8 zeigt die charakteristischen Absorptionsbanden einiger O-Acyl-C-benzoyl-formamidoxime im Vergleich zum unsubstituierten O-Benzoyl-formamidoxim 270 und früheren O-Acyl-Derivaten.

Tabelle 8: Charakteristische IR-Absorptionsbanden der Amidoxime

$$R^1\text{-}C(=N\text{-}OR^2)\text{-}NH_2$$

in KBr /98/.

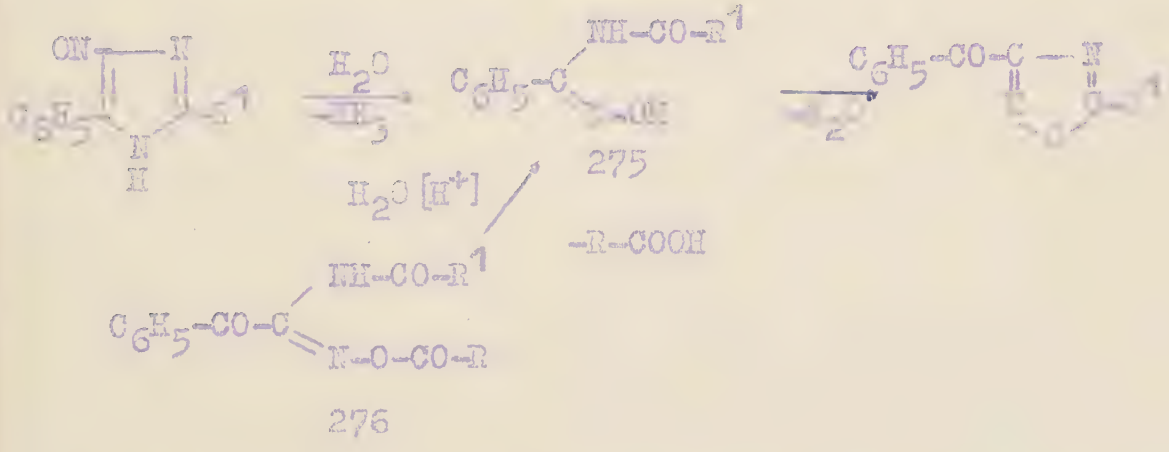
| Nr. | $R^1$ | $R^2$ | NH | C=O (Ester) | C=O (Keton) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 272a | $C_6H_5$-CO | $CH_3$-CO | 3471<br>3315 | 1750 | 1690 | |
| 272b | $C_6H_5$-CO | $CH_2Cl$-CO | 3471<br>3354 | 1758 | 1675 | |
| 272c | $C_6H_5$-CO | $C_6H_5$-CO | 3454<br>3254 | 1740 | 1675 | |
| 272d | $C_6H_5$-CO | $C_2H_5$-CO | 3475<br>3321 | 1750 | 1690 | |
| 270 | $C_6H_5$-CO | H | 3505<br>3281 | - | 1677 | |
| | $C_6H_5$ | $C_6H_5$-CO | 3448<br>3279 | 1739 | - | /6/ |
| | $C_6H_5$ | $CH_3$-CO | 3472<br>3256 | 1748 | - | /6/ |

- Cyclisierung von N-Acyl-C-benzoyl(acetyl)-formamidoximen -

Wie bereits erwähnt, bestimmen N-Acyl-amidoxime eine weitaus größere Tendenz zum Übergang in 1,2,4-Oxadiazole als O-Acyl-amidoxime, und es sind eine Reihe von Reaktionen bekannt, bei denen intermediär entstandene N-Acyl-amidoxime spontan unter Wasserabspaltung cyclisieren (S.234).

Bei der Bildung von 3-Benzoyl-1,2,4-oxadiazolen durch Umsetzung ethanolisch-alkoholischer Salzsäure auf 4(5)-Nitroso-5(4)-phenyl-imidazole fanden nach CUMMINS und WOOD /170,172/ ebenfalls N-Acyl-amidoxime, die N-Acyl-C-benzoyl-formamidoxime 275, als Zwischenverbindungen auf. Die Synthese von 3-Benzoyl-1,2,4-oxadiazolen auf dem Wege der Cyclisierung intermediär gebildeter N-Acyl-amidoxime vom Typ 275 war nun auch Gegenstand eingehender Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe.

So erhielt beispielsweise die partielle Entacylierung der



N,O-Diacyl-C-benzoyl-formamidoxime 276 /99/ wie auch N-Acyl-amidoximen 275 und der Ringschluß dieser Verbindungen als ein geeigneter Weg zur Synthese von 3-Benzoyl-1,2,4-oxadiazolen, sowie Hydrolyseversuche mit O-Acyl-C-benzoyl-formamidoximen 276

gezeigt haben, daß die O-Acylgruppierung bereits durch verdünnte Säuren leicht abgespalten wird /99/.

Die bisher nicht bekannten N,O-Diacyl-C-benzoyl-formamidoxime 276 [illegible] /192,207/ [illegible] 270 bzw. [illegible] erhalten, wobei die Umsetzung [illegible] der Amidoxime mit überschüssigen Säurechlorid erfolgte[1] /98-100/.
[illegible] 276 [illegible]gestellt.

[illegible] 1715 - 5) [illegible] 1785 cm$^{-1}$, [illegible] cm$^{-1}$ [illegible] cm$^{-1}$ [illegible]schwingung zurückzuführen (Tab. 10).

---

[1] [illegible] 270 [illegible] das O-Monoacetyl-C-benzoyl-formamidoxim 272a bzw. infolge [illegible] 272a [illegible] 270 [illegible] ebenfalls nur das Mono[illegible] 272 sowie das [illegible] 272b [illegible] 5-Chlormethyl-3-phenyl-1.2.4-oxadiazol /98/.

Tabelle 9 N,O-Diacyl-C-benzoyl-formamidoxime 276

| Nr. | R | $R^1$ | Rk.-Partner | F (°C) | Ausb. (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 276 a | $CH_3$ | $CH_3$ | 270 + $CH_3COCl$ | 135-136 | 68 |
| a | $CH_3$ | $CH_3$ | 272a + $CH_3COCl$ | 135-136 | 68 |
| b | $C_2H_5$ | $C_2H_5$ | 270 + $C_2H_5COCl$ | 105,5-107 | 74 |
| c | $n\text{-}C_3H_7$ | $n\text{-}C_3H_7$ | 270 + $n\text{-}C_3H_7COCl$ | 88-90 | 62 |
| d | $CH_3$ | $C_2H_5$ | 272a + $C_2H_5COCl$ | 103-104 | 55 |
| e | [illegible] | $Cl\text{-}CH_2$ | [illegible] + $ClCH_2COCl$ | [illegible] | [illegible] |
| f | $Cl\text{-}CH_2$ | $CH_3$ | 272b + $CH_3COCl$ | 109,5-110,5 | 94 |
| g | $C_2H_5$ | $CH_3$ | 272d + [illegible] | 110,5-111,5 | 82 |

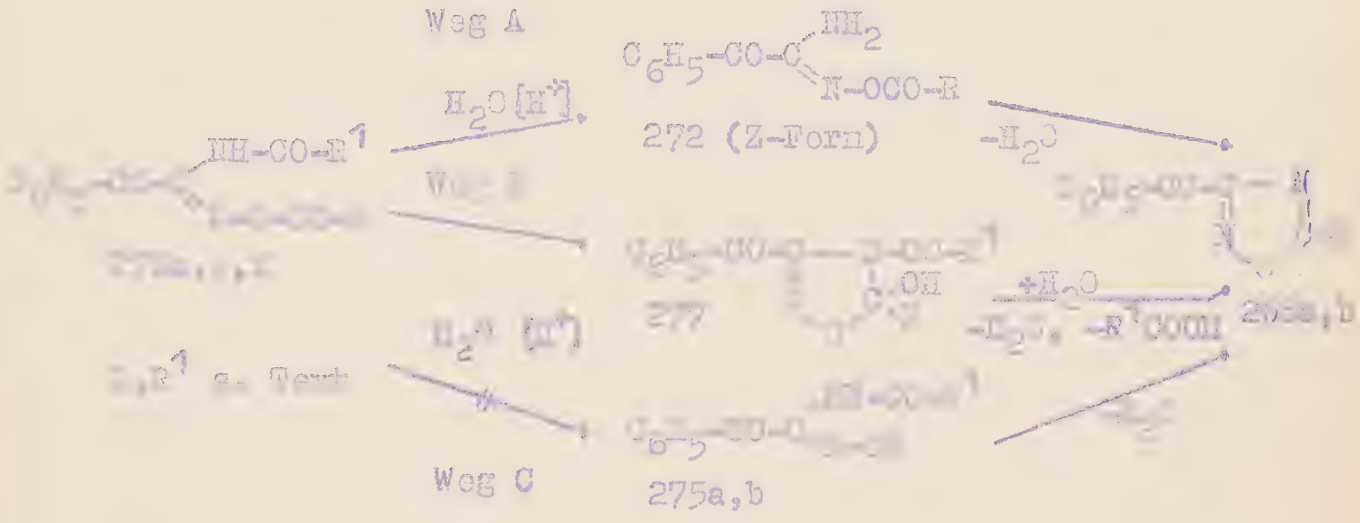
Die IR-Spektren dieser Verbindungen zeigen entsprechend dem Vorliegen der Keton-, Amid- und Ester-Carbonylgruppe 3 intensive CO-Absorptionsbanden um 1695, 1715 - 50 und 1765 $cm^{-1}$. Die um 1620 $cm^{-1}$ gelegene Bande entspricht der C=N-Schwingung, die im Bereich von 3206 - 3720 $cm^{-1}$ ist auf die NH-Streckschwingung zurückzuführen (Tab. 10).

Tabelle 10 IR-spektroskopische Daten der N,O-Diacyl-C-benzoyl-formamidoxime 276 (KBr, $cm^{-1}$) /99/

| Nr. | C=N | C=O | | | NH |
|---|---|---|---|---|---|
| 276a | 1625 | 1696 | 1727 | 1768 | 3270 |
| b | 1625 | 1698 | 1726 | 1773 | 3260 |
| c | 1625 | 1695 | 1715 | 1764 | 3248 |
| d | 1621 | 1696 | 1765 | 1765 | 3233 |
| e | 1626 | 1698 | 1721 | 1770 | 3265 |
| f | 1625 | 1694 | 1748 | 1768 | 3206 |
| g | 1625 | 1696 | 1727 | 1764 | 3265 |

Wird das N,O-Diacetyl-C-benzoyl-formamidoxim 276a ($R$, $R^1$ = $CH_3$) mit ethanolischer Salzsäure umgesetzt, so erhält man das 3-Phenacyl-5-methyl-1,2,4-oxadiazol 269a ($R$= $CH_3$) in etwa 50-proz. Ausbeute. Dieses Ergebnis steht zwar mit der Synthesestrategie - partielle Hydrolyse von N,O-Diacyl-amidoximen zum N-Acyl-amidoxim und nachfolgender Ringschluß zum Oxadiazol - in Einklang, wegen der Gleichartigkeit der O- und N-Acylreste in der Ausgangsverbindung 276a ist jedoch in diesem Falle keine eindeutige Entscheidung zu treffen, ob tatsächlich eine Abspaltung des O-Acylrestes mit anschließender Cyclisierung des entstandenen N-Acetyl-C-benzoyl-formamidoxins 275a ($R^1$= $CH_3$) (Weg C) oder die Hydrolyse des N-Acylrestes unter Bildung eines O-Acyl-C-benzoyl-formamidoxins 272 eingetreten ist (Weg A).

Bei analogen Umsetzungen von N,O-Diacylverbindungen mit verschiedenen Acylresten, z.B. dem O-Acetyl-N-chloracetyl-C-benzoyl-formamidoxim 276c ($R = CH_3$, $R^1 = Cl-CH_2$) sowie dem O-Chloracetyl-N-acetyl-C-benzoyl-formamidoxim 276d ($R = CH_3$, $R^1 = Cl-CH_2$) geht jeweils eindeutig hervor, daß entgegen den Erwartungen jeweils die N-Acylgruppierung hydrolysiert wird und der im Molekül verbliebene O-Acylrest an der Cyclisierung zum Oxadiazol beteiligt ist (Weg A). So entsteht aus 276c das 3-Benzoyl-5-methyl-1.2.4-oxadiazol 266b (45 % Ausbeute) und aus 276d das 3-Benzoyl-5-chlormethyl-1.2.4-oxadiazol 266c (67 % Ausbeute). Da sich die aus C-Benzoyl-formamidoxim dargestellten O-Acyl-C-benzoyl-formamidoxime 272 unter den angewandten Reaktionsbedingungen aber nicht zu Oxadiazolen cyclisieren lassen, sondern zu O-unsubstituiertem C-Benzoyl-formamidoxim 273 verseift werden, ist ihr Auftreten in dieser Form als Zwischenverbindung bei der Überführung der N,O-Diacyl-amidoxime 276 in 3-Benzoyl-oxadiazole 266 nicht anzunehmen. Es ist aber zu berücksichtigen, daß E- und Z-Isomere (vgl. S. 31) von O-Acyl-amidoximen unterschiedliche Ringschlußtendenz besitzen und daß jeweils nur die Z-Form in der Lage ist, zu Oxadiazolen zu cyclisieren /[illegible]/. Es ist deshalb denkbar, daß bei der Überführung der N,O-Diacyl-C-benzoyl-formamidoxime 276 in die 3-Benzoyl-1.2.4-oxadiazole als leicht cyclisierbare O-Acyl-C-benzoyl-formamidoxime 272 mit Z-Konfiguration auftreten (Weg A), während die durch Acylierung des C-Benzoyl-formamidoxims erhaltenen O-Acyl-amidoxime die nicht cyclisierfähigen E-Isomeren darstellen.




Die Umlagerung der N,O-Diacyl-aminoxime 276 in die 1,2,4-Oxadiazoline 277 mit nachfolgender hydrolytischer Abspaltung des O-Acylrestes und Wasseraustritt (Weg B) ist als Reaktionsweg ebenfalls in Betracht zu ziehen. Auf Grund des in den entstehenden Oxadiazolen 268 verbliebenen Restes $R^1$ ist die ebenfalls angenommene Entstehung der O-Acyl-C-benzoyl-formamidoxime 275a,b ($R^1$ = $CH_3$, $CHCl_2$) als Intermediärprodukte auf jeden Fall auszuschließen (Weg C).

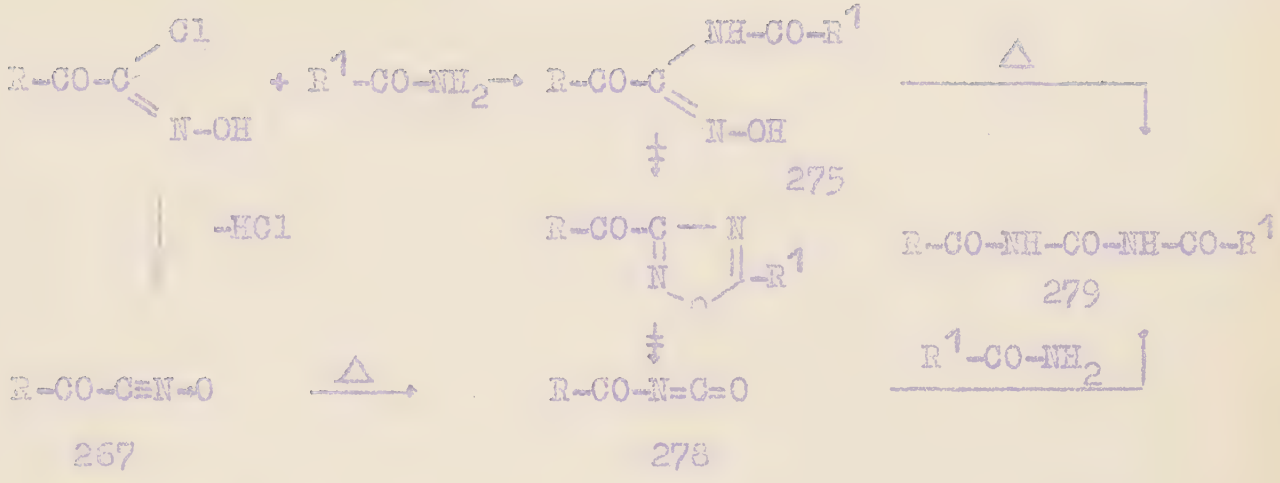
Als weitere Möglichkeit zur Synthese von 3-Benzoyl-1,2,4-oxadiazolen über die Stufe von O-Acyl-C-benzoyl-formamidoximen wurde daraufhin die Umsetzung von C-Benzoyl-formhydroximsäurechlorid mit Carbonsäuren untersucht /98/ (Schema S. 273 ).

Beim Erhitzen von C-Benzoyl-formhydroximsäurechlorid mit aromatischen und aliphatischen Säuren in Überschuß auf etwa 100° tritt Reaktion unter Chlorwasserstoffabspaltung ein, wobei allerdings weder O-Acyl-C-benzoyl-formamidoxime

von Typ 275 noch 3-Benzoyl-oxadiazole erhalten werden. Überraschenderweise entstehen die mit den 5-Acyl-3-benzoyl-oxadiazolen isomeren 5-Acyl-2'-benzoyl-hydrazide 279. Die Identität der entstandenen Verbindungen wurde durch eine unabhängige Gegenprobe - Umsetzung von Benzoylisocyanat mit Säureamiden - gesichert. Als Bildungsmechanismus der Umlagerung ist die Anlagerung der Amid an das Benzoylisocyanat 278 in Betracht zu ziehen, welcher durch Isomerisierung des primär gebildeten Phenyl-benzoyl-nitrilimins 267 entstanden sein könnte (S.26). Bei der thermischen Isomerisierung von Nitriliminen zu Isocyanaten entsteht infolge der bevorzugt ablaufenden Umlagerung des Nitrilimids Furazane. Das 3,4-Diphenyl-furazan, das aus dem Nitrilimid 267 zu erwarten wäre, wurde aber bei der Umsetzung von N-Benzoyl-formhydroximsäurechlorid mit Aniden nicht erhalten, obwohl es - wie eine durch weitere Versuche belegte - unter den angewandten Reaktionsbedingungen stabil und aus N-Benzoyl-formhydroximsäurechlorid und Triäthylamin leicht darstellbar ist. Die Bildung der Umlagerungsprodukte über die labilen N-Benzoyl-formhydroximsäurechloride → 267 → 278 → 279 ist deshalb wenig wahrscheinlich. Die Umlagerung von Benzoylisocyanat durch nachträgliche Thermolyse von bereits gebildetem 3-Benzoyl-1.2.4-oxadiazol analog /6/ ist auszuschließen, da sich die Oxadiazole unter den gewählten Umlagerungsbedingungen als stabil erwiesen[1]. Es ist vielmehr anzunehmen, daß sich

---

1) s. Seite 273




R= $C_6H_5$; $R^1$= $C_6H_5$, $CH_3$, $C_2H_5$

bei der Reaktion von C-Benzoyl-formhydroximsäurechlorid mit Harnstoff ließ sich, wie erwartet, die N-Acyl-O-benzoyl-formamidoxim-Stufe 275 fassen, die anschließend infolge einer Beckmann-Umlagerung zu den N,N'-Diacyl-harnstoffen 279 weiterreagierte. In einer analogen Reaktion, die für den vorgenommenen Mechanismus spricht, ließ sich Benzhydroximsäurechlorid mit Isocyanaten zu den stabilen N-Arylsulfonyl-amidoximen umsetzen /1,2/, die sich durch Beckmann-Umlagerung ebenfalls in N,N'-disubstituierte Harnstoffe überführen lassen /2/ (S.122). Über Beckmann-Umlagerungen substituierter

1) Benzamidchlorid reagiert mit Amidon in Gegenwart von $Et_3N$ unter einer 1,3-dipolaren Cycloaddition zu 4,2-Diazolen, die leicht acylieren, wobei Amide und Isocyanate bzw. als Nebenprodukt Diacylharnstoff und Acyl-phenyl-harnstoff entstehen /473/. Eine analoge Bildung von Benzoylisocyanat unter den Bedingungen der Umsetzung des N-Benzoyl-formhydroximsäurechlorids und Amidon ist unwahrscheinlich, da die C=O-Gruppe von Amiden ohne Aktivierung durch Lewis-Säuren keine dipolarophilen Eigenschaften besitzt und somit kein Diazolin-Derivat gebildet werden kann.

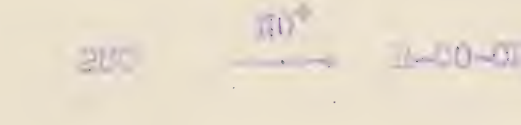
Amidoxime ist auch von anderen Autoren bereits berichtet worden /192,208/.

Die Bildung von 3-Acyl-1.2.4-oxadiazolen durch Ringschluß von intermediär auftretenden N,O-Diacyl-formamidoximen vom Typ 275 ist demnach nur dann zu erwarten, wenn man unter Bedingungen arbeitet, bei denen keine Beckmann-Umlagerung abläuft. Weitere Versuche sind nun mit dem Ziel durchgeführt worden, durch Umsetzung von N-Acyl-α-amino-ketonen 283 mit Nitrosierungsmitteln unter schonenden Bedingungen die N,O-Diacyl-formamidoxime 275 bzw. durch deren Cyclisierung die 3-Acyl-1.2.4-oxadiazole 268 zu erhalten. Die Darstellung der Verbindungen 275 (bzw. 268) durch Nitrosierung der N-Acyl-α-

283 275 268

amino-ketone 283 sollte möglich sein, da sich auch Ketone und weitere Carbonyl-Verbindungen mit aktivierter α-ständiger Methylengruppe zu den entsprechenden α-Hydroxyimino-Derivaten nitrosieren lassen. Als Zwischenverbindungen entstehen hierbei C-Nitroso-Verbindungen, die sich meist spontan in die α-Hydroxyimino-Derivate umlagern.

Bei den α-Amino-ketonen erfolgt allerdings der Angriff des Nitrosyl-Kations in allgemeinen an einem anderen nucleophilen Reaktionszentrum und nicht an der Methylengruppe. So werden N-unsubstituierte α-Amino-ketone diazotiert, wobei die entstehenden Diazonium-Verbindungen unterschiedlich weiterreagieren /52/. Die Nitrosierung der N-Acyl- und N-Tosyl-α-amino-acetophenone sowie der N-Acyl-α-amino-ketone vom Typ R-CO-CH(Alkyl)-NH-CO-R führt zu C-Nitroso-Verbindungen /253, 317,373,164,511/, so daß gegebenenfalls auch bei der Nitrosierung der N-Acyl-amino-ketone 280 mit der Bildung von N-Nitroso-Derivaten 281 zu rechnen ist. Diese sollten sich dann durch eine basenkatalysierte Umlagerung - analog der Umwandlung von N-Nitroso-N-acyl-α-amino-acetophenone zu den entsprechenden α-Hydroximino-N-acyl-α-amino-ketonen /379/ (S. 61) - in die α-Hydroximino-N-acyl-α-amino-ketone (N-Acyl-oximacetine) 275 überführen lassen[1].



280 → 281 → 275

Möglicherweise läßt sich auch eine photoinduzierte Umlagerung der Verbindungen 281 zu den α-Hydroximino-ketonen 275 analog /4,26,128,130,151/ bewirken.

---

1) Eine analoge Umlagerung ist auch von N-Nitroso-N-acyl-amino-acetonitrilen /379/ sowie auch von N-Nitroso-N-alkyl-(aryl)-amino-acetonitrilen /473/ bekannt.

da N-Acyl-ω-amino-ketone gegenüber Alkali wenig beständig sind /286/, schien es zweckmäßig, ihre Nitrosierung in sauren Medien durchzuführen.

Werden die N-Acyl-ω-amino-acetophenone 270a-j [Tabelle 11] mit Natriumnitrit in wäßriger Essigsäure umgesetzt, so bilden sich in überwiegend guten Ausbeuten die 3-Benzoyl-1.2.4-oxadiazole 268a-j, ohne daß sich N,O-Diacyl-formamidoxime vom Typ 275 fassen lassen /100,103/.

Die Reaktion läßt sich auf andere N-Acyl-ω-amino-ketone anwenden. N-Benzoyl-amino-aceton 281 reagiert zwar mit Natriumnitrit/Essigsäure nicht merklich, läßt sich aber durch Nitrosierung mit Alkylnitrit im wasserfreien Medium in Gegenwart von Chlorwasserstoff mit 34% Ausbeute zum 3-Acetyl-5-phenyl-1.2.4-oxadiazol 282 umsetzen /100,103/. Die Nitrosierung unter wasserfreien Bedingungen bewirkt auch im Falle der Darstellung der 3-Benzoyl-1.2.4-oxadiazole höhere Ausbeuten und größere Reaktionsgeschwindigkeiten /103/.

Die N-Äthoxycarbonyl-ω-amino-acetophenone 283l,m können mit Natriumnitrit/Essigsäure in die 3-Benzoyl-$\Delta^2$-1.2.4-oxadiazolinone-(5) 268l,m übergeführt werden, die mit 3-Benzoyl-5-hydroxy-1.2.4-oxadiazolen tautomer sind.

Die Lage des tautomeren Gleichgewichtes A ⇌ B wird von der Art des in 3-Stellung befindlichen Restes mitbestimmt. So befindet sich im IR-Spektrum der Verbindung 268l (KBr) außer der bei 1665 $cm^{-1}$ liegenden Bande der Ketogruppe, die auch bei weiteren 3-Acyl-1.2.4-oxadiazolen auftritt /103/, eine zusätzliche Carbonylbande bei 1705 $cm^{-1}$ sowie eine breite

Bande zwischen 2970 und 3110 $cm^{-1}$, die der Absorption einer assoziierten NH-Gruppe zuzuordnen ist.

A B

Die Absorption ist vergleichbar mit der von 3-Acyl-1.2.4-oxadiazolinon-(5)-Derivaten /379,537/ und von N-substituierten 1.2.4-Oxadiazolinon-(5)-Verbindungen /11/, so daß 2682 in festem Zustand im wesentlichen in der Oxadiazolinon-Form B vorliegt. Das Spektrum von 2682 zeigt hingegen lediglich eine Carbonylbande von geringer Intensität bei 1692 $cm^{-1}$ und eine Bande bei 1650 $cm^{-1}$, die auf die (assoziierte) OH-Gruppe zurückzuführen ist. Dieser Befund deutet auf das Vorliegen als 5-Hydroxy-1.2.4-oxadiazol (Form A) hin.

In Tabelle 11 sind die von uns aus N-substituierten $\alpha$-Isonitrosoketonen synthetisierten 3-Acyl-1.2.4-oxadiazole zusammengefaßt, in Tabelle 12 die UV-spektroskopischen Daten einiger 3-Acyl-1.2.4-oxadiazole aufgeführt.

Tabelle 11 3-Acyl-1.2.4-oxadiazole 268 a-m aus 3-Acyl-5-amino-ketonen 280 a-k sowie 5-Äthoxycarbonyl-5-amino-acetophenonen 280 l-m /103/.

$R\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}NH\text{-}CO\text{-}R^1 \longrightarrow R\text{-}CO\text{-}C{=}N\text{-}C{=}O\text{-}R^1$

| Nr. | R (268,280) | 280 $R^1$ | 268 Methode a) | Ausb. (%) | F. (°C) (Umkrist. aus) | Formel (Mol.-Gew.) | Analysen ber./ gef. C | H | N | Cl |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 268 a | $C_6H_5$ | $CH_3$ | I | 55 | 41 - 42 | $C_{10}H_8N_2O_2$ | 63,81 | 4,25 | 14,88 | - |
| | | | | | (P. Ä.) b) | (188,2) | 64,15 | 4,45 | 15,19 | - |
| b | $C_6H_5$ | $Cl\text{-}CH_2$ | I | 90 | 70 - 71 | $C_{10}H_7ClN_2O_2$ | 53,35 | 3,17 | 12,38 | 15,91 |
| | | | | | (Cyclohexan) | (222,6) | 53,88 | 3,30 | 12,63 | 15,69 |
| c | $C_6H_5$ | $C_6H_5$ | I(II) | 32(72) | 86,5-87 | $C_{15}H_{10}N_2O_2$ | 71,98 | 4,03 | 11,20 | - |
| | | | | | (Äthanol) | (250,3) | 71,81 | 4,00 | 11,31 | - |
| d | $C_6H_5$ | H | I | 48 | 51-51,5 | $C_9H_6N_2O_2$ | 62,08 | 3,48 | 16,09 | - |
| | | | | | (P. Ä.) | (174,2) | 61,87 | 3,51 | 16,11 | - |
| e | o-$CH_3O\text{-}C_6H_4$ | $CH_3$ | I | 45 | 39,5-41,5 | $C_{11}H_{10}N_2O_2$ | 60,94 | 4,65 | 12,84 | - |
| | | | | | (P. Ä.) | (218,2) | 60,11 | 4,90 | 12,51 | - |
| f | p-$C_2H_5O\text{-}C_6H_4$ | $CH_3$ | I | [illegible] | 64,5-66,5 | $C_{12}H_{12}N_2O_3$ | 62,08 | 5,21 | 12,07 | - |
| | | | | | (Hexan) | (232,1) | 62,41 | 5,07 | 12,13 | - |
| g | p-$NO_2\text{-}C_6H_4$ | $CH_3$ | I | [illegible] | 111,5-112,5 | $C_{10}H_7N_3O_4$ | 51,48 | 3,03 | 18,04 | - |
| | | | | | (Äthanol) | (233,2) | 51,47 | 3,07 | 18,43 | - |
| h | o-$NO_2\text{-}C_6H_4$ | $Cl\text{-}CH_2$ | I | 90 | 63,5-65 | $C_{10}H_6ClN_3O_4$ | 44,88 | 2,26 | 15,71 | 13,45 |
| | | | | | (Äthanol) | (267,6) | 44,97 | 2,22 | 15,85 | 13,76 |

Fortsetzung Tabelle [illegible]

| Nr. | R (258,260) | R¹ | Methode a) | Ausb. (%) | F. (°C) (umkrist. aus b)) | Formel (Mol.-Gew.) | Analysen Ber./Gef. C | H | N | Cl |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [illegible] | p-$NO_2$-$C_6H_4$ | $C_6H_5$ | I | 57 | 182–183 | [illegible] | [illegible] | [illegible] | 14,23 | – |
| | | | | | (Essigester) | (295,3) | [illegible] | 3,77 | 14,30 | – |
| 3 | p-$NO_2$-$C_6H_4$ | p-$NO_2$-$C_6H_4$ | I | 29 | 206–207,5 | $C_{15}H_8N_4O_6$ | [illegible] | 2,37 | 16,46 | – |
| | | | | | (Essigester) | (340,3) | 52,28 | 2,45 | 16,25 | – |
| [illegible] | $CH_3$ | $C_6H_5$ | II | 34 | 76–80,5 | $C_{10}H_8N_2O_2$ | 63,84 | 4,25 | 14,89 | – |
| | | | | | (Cyclohexan) | (188,1) | 64,08 | 4,23 | 14,83 | – |
| 1 | $C_6H_5$ | 268: OH (280: $OC_2H_5$) | I | 66 | 193–195 | $C_9H_6N_2O_2$ | 56,84 | 3,18 | 14,74 | – |
| | | | | | (Äthanol) | (190,2) | 57,01 | 2,97 | 14,69 | – |
| [illegible] | p-$NO_2$-$C_6H_4$ | 268: OH (280: $OC_2H_5$) | I | 81 | 204–208 | $C_9H_5N_3O_5$ | 45,96 | 2,14 | 17,87 | – |
| | | | | | (Isopropanol) | (235,2) | 45,70 | 2,18 | 17,69 | – |

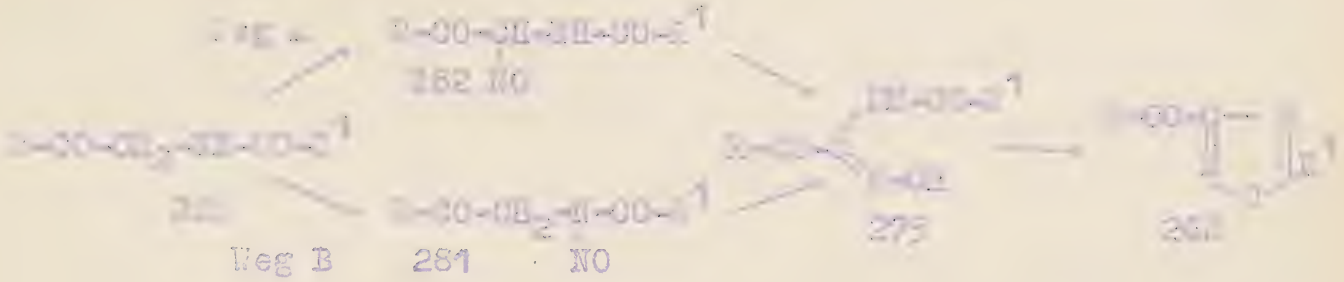
a) I: $NaNO_2$ / $CH_3COOH$
II: i-$C_3H_7ONO$ / HCl

b) Petroläther (Kp. 30 – 50°C)

Tabelle 12 UV-spektroskopische Daten von
3-Acyl-1.2.4-oxadiazolen (Äthanol) /[illegible]/

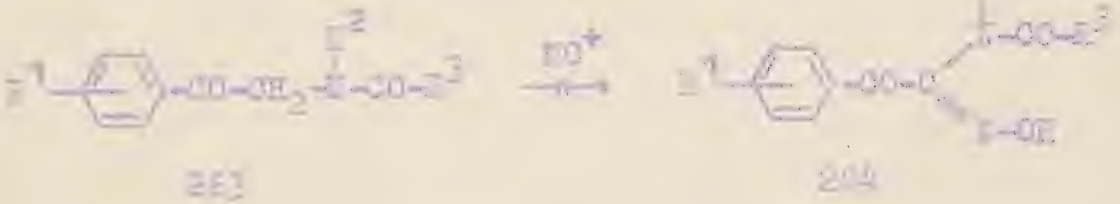
| Nr. | $\lambda_{max}$ (nm) | log ε | $\lambda_{max}$ (nm) | log ε |
|---|---|---|---|---|
| 268a | 204 | 4,13 | 252 | [illegible] |
| b | 204 | 4,24 | 252 | 3,9[illegible] |
| c | [illegible] | 4,[illegible] | 251 | 4,47 |
| d | 204 | 4,13 | 252 | 4,0[illegible] |
| e | 20[illegible] | 4,32 | 268 | 4,[illegible] |
| f | 206 | 4,27 | 251 | 4,37 |
| g | [illegible] | 4,25 | 263 | 3,59 |
| h | 211 | 4,2[illegible] | 263 | 4,0[illegible] |

Die Bildung der 3-Acyl-1.2.4-oxadiazole erfolgt offensichtlich, entsprechend unserer Arbeitshypothese, über die Stufe der N-Acyl-amidoxime 275, die unter Abspaltung von Wasser (Darstellung von 268a-h) bzw. Äthanol (268 i,j) cyclisieren. Für die Entstehung der N-Acyl-amidoxime 275 sind verschiedene Möglichkeiten in Betracht zu ziehen: Die [illegible] Nitrosierung der α-ständigen Methylengruppe der N-Acyl-enaminketone 280 und nachfolgende Isomerisierung der primär gebildeten C-Nitroso-Verbindungen 282 (Weg a) oder die N-Nitrosierung unter Bildung der N-Nitroso-Derivate 284, die sich direkt bzw. über die Stufe von 268 zu 275 umlagern (Weg b).



Weg B 281 NO

In diesem Zusammenhang war es aufschlußreich, das Verhalten der 3-substituierten 3-Acyl-3-aryl(alkyl)-2-amino-acrylnitrile von Typ 283 zu untersuchen, die im Vergleich zu 283 außer der Acylrest einen weiteren Substituenten an der Aminogruppe tragen, so daß reine N-Nitrosierung, wobei aber eine C-Nitrosierung möglich ist. Die bei einer Nitrosierung der CH-Methylengruppe zu erwartenden 3-Acyl-3-aryl(alkyl)-oximinen 284 können, da eine Möglichkeit zur intramolekularen Wasserabspaltung fehlt, im Gegensatz zu den 3-Acyl-oximinen 275 nicht zu Isoxazolen cyclisieren, so daß sie möglicherweise stabile Verbindungen darstellen.



283

284

| | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ |
|---|---|---|---|
| a | H | $CH_3$ | $CH_3$ |
| b | H | $C_2H_5$ | $Cl-CH_2$ |
| c | H | $C_6H_5$ | $p-NO_2-C_6H_4$ |
| d | $C_6H_5-CH_2O$ | $CH_3$ | $CH_3$ |
| e | $p-NO_2$ | $C_6H_5$ | $CH_3$ |
| f | H | $C_6H_5$ | $OC_2H_5$ |

lediglich aus dem N-Carbäthoxy-α-amino-acetophenon 252 über die Bildung eines 3-Benzoyl-4-benzyl-$\Delta^2$-1,2,4-oxadiazolinons-(5) (Abspaltung von Äthanol) denkbar.

Beim Übertragen der untersuchten Verbindungen vom Typ 253 läßt sich unter den verschiedensten Nitrosierungsbedingungen erreichen, daß offenbar ihre α-Methylengruppe für eine direkte Substitutionsreaktion mit der nur schwach elektrophilen Nitrosylgruppe zu wenig aktiv ist und außerdem keine N-Nitroso-Verbindungen gebildet werden können.
Das legt die Vermutung nahe, daß auch bei der Umsetzung der N-Acyl-α-amino-ketone 250 mit Nitrosierungsmitteln primär keine C-Nitrosierung erfolgt (Weg A, Schema S. 250), sondern analog der Nitrosierung weiterer α-Amino-ketone (vgl. S. 274) zunächst die N-Nitroso-Verbindungen 251 entstehen (Weg B), die sich unter den angewandten Reaktionsbedingungen zu den α-Hydroximino-Derivaten (N-Acyl-amidoximen) 275 umlagern, welche schließlich in die 3-Acyl-1,2,4-oxadiazole übergehen.

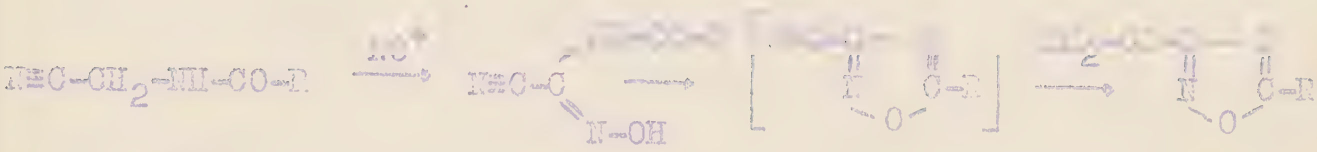
Diese Reaktion ist vergleichbar mit der Bildung von 3-(α-Carboxy-butyl)-1,2,4-oxadiazolen sowie von 1,2,4-Oxadiazol-3-carbonsäure-estern durch Nitrosierung von N-Acylamino-dihydroresorcin /685/ bzw. N-Acyl-amino-malonsäure-monoestern /347/ (S. 33). ), wobei ebenfalls N-Nitroso-Derivate und N-Acyl-amidoxime als Zwischenverbindungen anzunehmen sind.
Die spontane Isomerisierung der N-Nitroso-Derivate aus den N-Acyl-aminen wird offenbar dadurch besonders begünstigt, daß eine ausreichend aktivierte Methylengruppierung vorliegt

und außerdem ein Energiegewinn durch den Übergang in das quasiaromatische 1.2.4-Oxadiazolsystem erzielt ist. Bei der Nitrosierung von N-Acyl-α-amino-acetophenonen und N-Acyl-amino-acetonitrilen /379/, die ebenfalls eine durch die Ketogruppe aktivierte $CH_2$-Gruppe besitzen, bleibt dagegen auf der Stufe der α-Nitroso-Derivate stehen. Eine spontane Umlagerung zu α-Nitrosimino-Verbindungen (N-Acyl-amidoxime) tritt nicht ein, da bei diesem keine Möglichkeit zur weiteren Stabilisierung durch Ringbildung besteht.

### 3.3.1.3.4.2 1.2.4-Oxadiazol-3-carbonsäureamide

Die unter 3.3.1.3.4.1 (S.276) dargelegt wurde, entstehen durch Nitrosierung von N-Acyl-α-amino-ketonen, deren α-ständige Methylengruppe durch die benachbarte CO-Gruppe ausreichend aktiviert ist, N-Acyl-amidoxime, die spontan in 3-Acyl-1.2.4-oxadiazole übergehen. Diese Ergebnisse unseres Arbeitskreises waren Anlaß zu weiteren Untersuchungen, die klären sollten, inwieweit sich auch andere N-Acyl-amino-Derivate mit aktivierter $CH_2$-Gruppe analog verhalten und zur Synthese von 3-substituierten 1.2.4-Oxadizolen eignen.
So sollten sich beispielsweise die N-Acyl-amino-acetonitrile 285 durch Reaktion mit Nitrosierungsmitteln über die Stufe der N-Acyl-amidoxime 286 in die 3-Cyan-1.2.4-oxadiazole 287

überführen lassen:



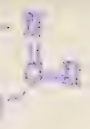
285 286 287 288

Werden die N-Acyl-amino-acetonitrile 285a-f (vgl. Tab. 12) mit Isopropylnitrit in essigsaurer Lösung in Gegenwart von trockenem Chlorwasserstoff umgesetzt, so bilden sich in der Art 1.2.4-Oxadiazol-Derivate. Allerdings entstehen nicht die erwarteten 3-Cyan-1.2.4-oxadiazole, sondern - offenbar als Folgeprodukte - die 1.2.4-Oxadiazol-3-carbonsäureamide 288 /105/, wobei die Ausbeuten der 5-Aryl-Verbindungen ca. 80%, die der 5-Alkyl-Derivate etwa 25% betragen. Zur Nitrosierung können auch nitrose Gase/Chlorwasserstoff verwendet werden. Unter diesen Nitrosierungsbedingungen entstehen z.B. aus 285a und 285d die Carbonsäureamide 288a und 288d mit etwa 90% Ausbeute /104/.

Zur Absicherung der Struktur der Verbindungen wurden 288a und g auch durch eine unabhängige Synthese - Cyclisierung der O-Acyl-oxaminsäureäthylester-amidoxime 289 (R= $C_6H_5$, $CH_3$) und Umsetzung der entstandenen 1.2.4-Oxadiazol-3-carbonsäureester /217.[illegible]/ mit Ammoniak - dargestellt.

289

Tabelle 1) 1,2,4-Oxadiazol-3-carbonsäureamide 286 aus N-Acyl-amino-acetonitrilen 285 /105/



| Nr. | R | Methode[a)] | F.(°C) (Umkrist. aus) | Ausb. (%) | Formel (Mol.-Gew.) | Analysen: Ber./Gef. C | H | N |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 288a | $C_6H_5$ | I | 160-162 | 89 | $C_9H_7N_3O_2$ (189,2) | 57,19<br>57,30 | 3,73<br>3,76 | 22,21<br>21,93 |
| a | $C_6H_5$ | II | 160-162 | 89 | | | | |
| b | o-Cl-$C_6H_4$ | I | 169,170,5 | 82 | $C_9H_6ClN_3O_2$ (223,7) | 48,32<br>48,23 | 2,70<br>2,66 | 18,79<br>18,17 |
| c | m-$CF_3$-$C_6H_4$ | I | 133-134 | 82 | $C_{10}H_6N_3O_3$ (219,2) | 54,77<br>54,84 | 4,14<br>3,95 | 19,17<br>19,43 |
| d | p-$NO_2$-$C_6H_4$ | I | 230-231 | 86 | $C_9H_6N_4O_4$ (234,2) | 46,15<br>46,45 | 2,58<br>2,84 | 23,93<br>24,26 |
| d | p-$NO_2$-$C_6H_4$ | II | 230-231 | 94 | | | | |
| e | $CH_3$ | I | 167-168 | 26 | $C_4H_5N_3O_6$ (127,1) | 37,80<br>37,86 | 3,97<br>3,81 | 33,06<br>32,79 |
| f | Cl-$CH_2$ | I | 118-120 | 24 | $C_4H_4ClN_3O_2$ (161,6) | 29,73<br>29,36 | 2,50<br>2,79 | 26,00<br>25,84 |

a) I = Umsetzung mit Alkylnitrit in Eisessig/Äther
II = Umsetzung mit nitrosen Gasen in Eisessig/Äther

In Tabelle 13 (S. 28)a) sind die aus N-Acyl-amino-acetonitrilen synthetisierten 1,2,4-Oxadiazol-3-carbonsäureamide 288 aufgeführt. Die charakteristischen UV-spektroskopischen Daten zeigt Tabelle 14.

Tabelle 14 UV-spektroskopische Daten der Oxadiazol-3-carbonsäure-amide in n-Propanol /106/

| $\lambda$ (nm) | log ε | $\lambda$ (nm) | log ε |
|---|---|---|---|
| 207,5 | 4,21 | 256,4 | 4,30 |
| 210,3 | 4,36 | 250,6 | 4,07 |
| 205,8 | 4,23 | 258,4 | 4,12 |
| 216,0 | 4,41 | 276,2 | 4,47 |
| 208,3 | 3,82 | - | - |
| 207,0 | 3,83 | - | - |

Erst das aus Alkylnitrit oder nitrosen

der Verwendung nicht ausreichend

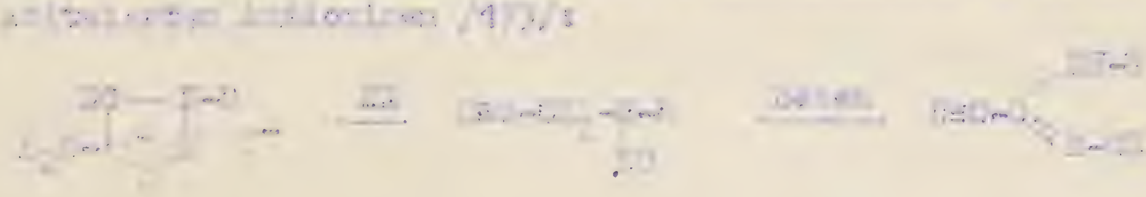
Lösungsmittel tritt eine Hydrolyse

der Verbindungen 285 zu den N-Acyl-glycinamiden 290 ein, die unter den angewandten Reaktionsbedingungen nicht weiterreagie- [illegible] [illegible] 285 zu den Oxadiazolen 288 anzusehen:

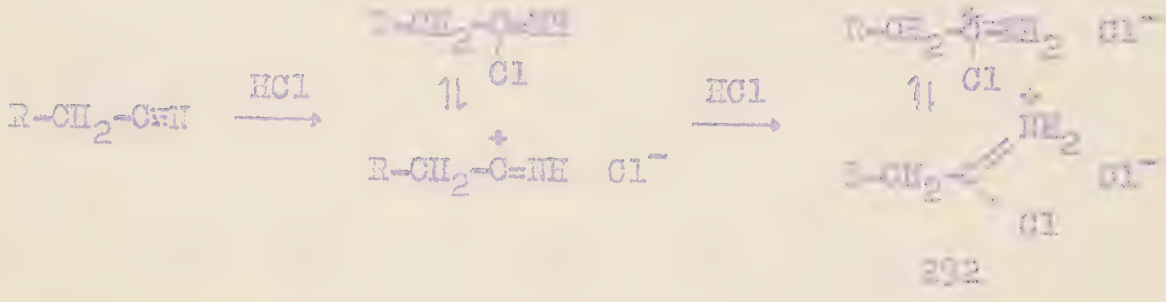
Da N-Alkyl-, N-Aryl- und N-Tosyl-amino-acetonitrile mit Nitrosierungsmitteln zu den entsprechenden N-Nitroso-Verbindungen reagieren /174,379/, ist es aus Analogiegründen nicht auszu- [illegible] 1,3,4- [illegible] 291 [illegible] [1] [illegible]

---

[1] [illegible]



den N-Alkyl-, N-Aryl- und N-Tosyl-amino-acetonitrile in schwach saurem Medium durchgeführt. Eine Umsetzung der N-Acyl-amino-acetonitrile 289 ist hingegen nur in Gegenwart von Halogenwasserstoff mit Alkylnitrit zu erzielen. Unter diesen Bedingungen bilden Nitrile in allgemeinem in normaler Reaktion Imidiniumchlorid-hydrochloride /289,536,640,759/[1] 292.

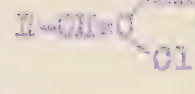


292

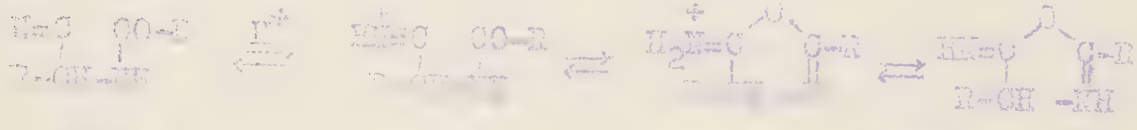
deren positiv geladene Imidiniumchloridgruppierung eine weitere Aktivierung der α-ständigen Methylengruppe bewirkt als die unter gleichen Bedingungen reagierende Nitrilgruppe, so daß bei der Umsetzung von 289 mit Nitrosierungsmitteln auch eine C-Nitrosierung mit anschließender Tautomerisierung der primär entstandenen C-Nitroso-Verbindungen zu 286 in Betracht gezogen werden kann.

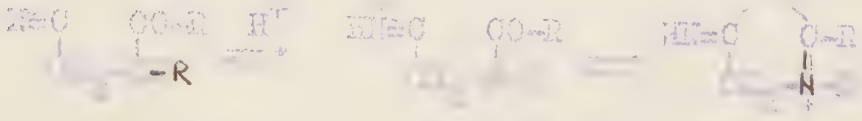
In Gegenwart starker Säuren können N-Acylamino-acetonitrile vom Typ 293 und 294 /374,375,599,600/ und vermutlich auch die N-Acyl-amino-acetonitrile 295 als 5-Imino-$\Delta^2$-oxazolin-

---

[1] Die Imidiniumchlorid-hydrochloric-Form scheint außerdem im Gleichgewicht mit einer α-Chlor-enamin-Form  /682,683,759/.

Salze 295,296 bzw. 297 vorliegen, deren $CH_2$- (bzw. CH-)-Gruppierung in Analogie zu $\Delta^2$-Oxazolinon-(5)-Verbindungen (Azlactonen) leicht elektrophil substituierbar /679/[1] sein sollte.



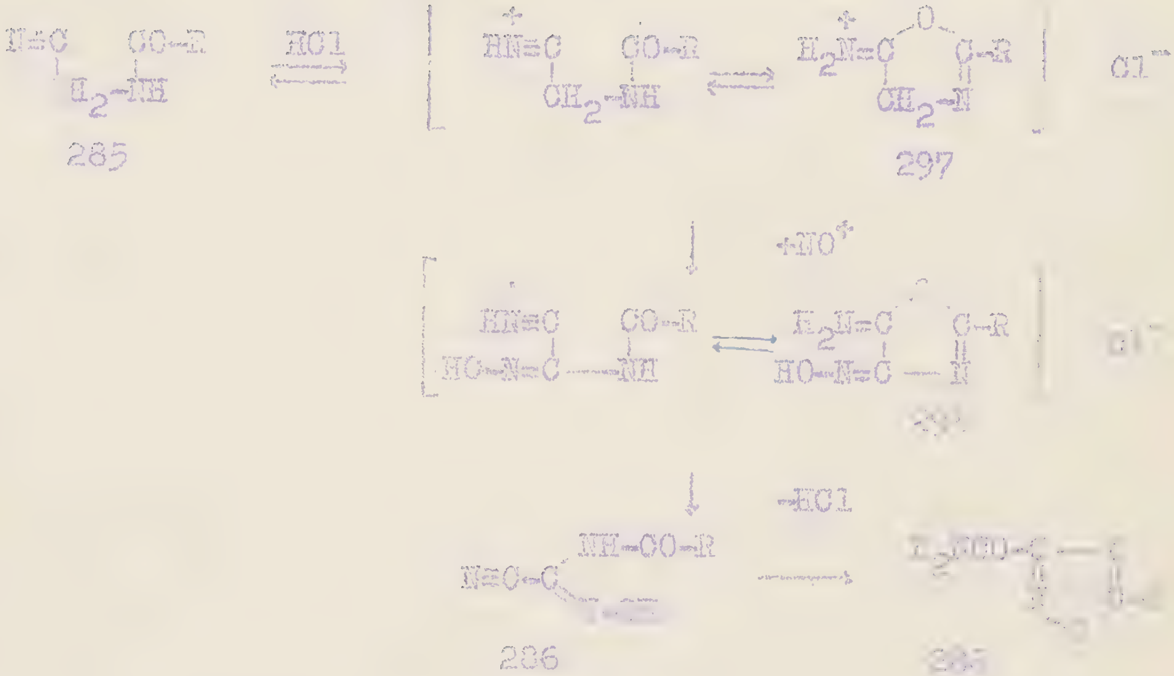


N-Acyl-amidoxime 286 zu den 1,2,4-Oxadiazol-3-carbonsäureamiden 288 ist demzufolge eine O-Nitrosierung von intermediär gebildeten Oxazolin-Ring 297 zum Hydroximino-oxazolin-Ring 296 als Reaktionsschritt ebenfalls nicht auszuschließen.

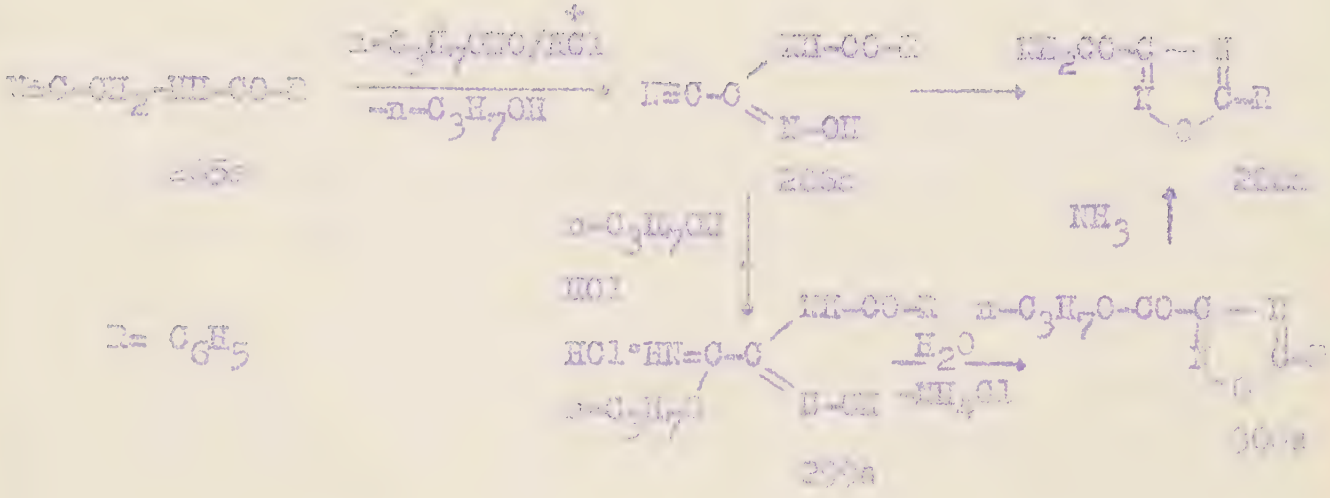


...azolinon-(5) ...

...on-(5)-Verbindungen (S.291 ).



[illegible] für das Auftreten der N-Acyl-amidoxime 286 als Zwischenverbindung [illegible] von 285 zu 288 kann die Isolierung [illegible] mit N-Acyl-amidoxim-Struktur gelten; [illegible] bei der Nitrosierung des N-Benzoyl-amino-acetonitrils 285a (R= $C_6H_5$) mit n-Propylnitrit in Eisessig [illegible] von 286a (R= $C_6H_5$) gebildeten 5-Phenyl-1.2.4-oxadiazol-3-carbonsäureamid 288a mit [illegible] Ausbeute das Oxal-imido-n-propylester-N-benzoyl-amidoxim-hydro-chlorid [illegible]-hydro-chlorid [illegible] mit dem bei der Nitrosierung gebildeten [illegible] /106/.



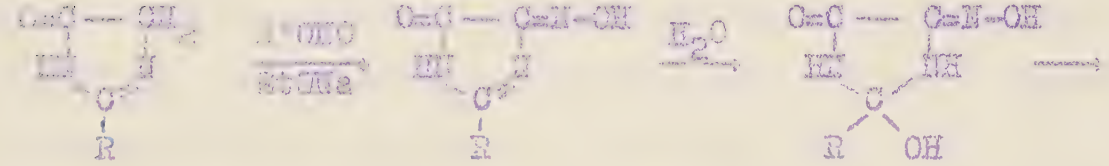
Im IR-Spektrum der Verbindung 299a liegen die Banden für NH-, OH-, Amino- und Imino-OH bzw. NH bei 3690, 3270, 2930, 2840 $cm^{-1}$. Eine intensive CO-Bande befindet sich bei 1670 $cm^{-1}$. Die Verbindung zeigt die typische Reaktionsweise eines Imidoesters. Durch Einwirkung von Wasser tritt Hydrolyse zum Imid-Cyclisierung ein, wobei sich der 5-Phenyl-1,2,4-Oxadiazolyl-3-carbonsäure-n-propylester 300a bildet. Dieser läßt sich mit Ammoniak zum Oxadiazol-carbonsäureamid 288a umsetzen.

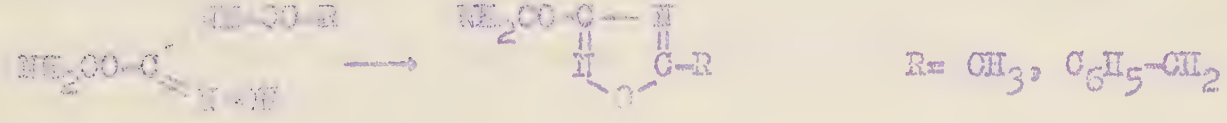
Wird anstelle von n-Propylnitrit das Isopropylnitrit eingesetzt, so bildet sich unter analogen Reaktionsbedingungen kein Imidoester vom Typ 299a, da sich das entstandene Isopropylchlorid aus sterischen Gründen nicht ausreichend schnell mit dem Nitril umsetzt, so daß in bevorzugter Reaktion die Cyclisierung zum Oxadiazolcarbonsäureamid 288a erfolgt [288].

Bei der Entstehung der 1.2.4-Oxadiazol-3-carbonsäureamide 288 aus den N-Acyl-amidoximen 286 treten möglicherweise die 3-Cyan-1.2.4-oxadiazole 287 (S. 283) als Zwischenverbindungen auf, die durch das bei der Cyclisierung der N-Acyl-amidoxime gebildete Wasser (unter dem Einfluß des vorhandenen Chlorwasserstoffes) hydrolysiert werden. Wie weitere Versuche ergeben haben, läßt sich in der Tat unter analogen Reaktionsbedingungen das von uns auf anderem Wege /102,106/ (vgl. S. 292) dargestellte Cyan-5-phenyl-1.2.4-oxadiazol 287a (Schmp. [illegible]) außerordentlich leicht zu dem 5-Phenyl-1.2.4-oxadiazol-3-carbonsäureamid 288a verseifen /107/. Bei Versuchen, z.B. durch Zugabe von Acetanhydrid zum Reaktionsgemisch, das bei dem Ringschluß der Acyl-amidoxime entstehende Wasser abzufangen und damit die Hydrolyse der Cyanverbindung zu vermeiden, gelang es uns allerdings nicht, die 3-Cyan-1.2.4-oxadiazole zu erhalten. Es ließen sich jeweils nur die Oxadiazol-carbonsäureamide in guter Ausbeute isolieren. Die Annahme, daß die Oxadiazol-carbonsäureamide durch Hydrolyse aus den Nitrilen 287 entstehen, steht außerdem im Widerspruch zu der unter den angewandten Reaktionsbedingungen erfolgten Bildung des äußerst hydrolyseempfindlichen Imidoesterhydrochlorids 289. Es ist deshalb wahrscheinlicher, daß sich die Oxadiazol-carbonsäureamide 288 direkt aus den N-Acyl-amidoximen 286 durch intramolekulare Isomerisierung bilden, ohne daß die 3-Cyan-1.2.4-oxadiazole 287 als Intermediärprodukte entstehen und Wasser frei auftritt.

Die beschriebene neue Synthesemethode für die 1.2.4-Oxadiazol-3-carbonsäureamide bedient sich leicht zugänglicher Ausgangsverbindungen. So werden die N-Acyl-amino-acetonitrile 285 durch Acylierung des aus billigen Rohstoffen wie Ammoniumchlorid, Kaliumcyanid und Formaldehyd erhältlichen Amino-acetonitrils dargestellt /166,380/. Für die Synthese der 1.2.4-Oxadiazol-3-carbonsäureamide in größerem Maßstab ist außerdem von Bedeutung, daß zur Nitrosierung der Acyl-amino-acetonitrile anstelle des relativ teuren Isopropylnitrits auch die billigen nitrosen Gase verwendet werden können /101/.

Eine Synthese von 5-Alkyl- bzw. Aralkyl-1.2.4-oxadiazol-3-carbonsäureamiden, die ebenfalls über isolierbare N-Acyl-amidoxime abläuft, ist von DUCCIA und VIVONA /606/ beschrieben worden. Hierbei werden 2-Alkyl(aralkyl)-imidazolinone-(5) in Gegenwart von Natriumäthylat nitrosiert und die erhaltenen 4-Hydroximino-imidazolinone-(5) hydrolysiert, wobei sich die Oxal-amid-N-acyl-amidoxime (α'-N-Acyl-α-hydroximino-acetamide) 301 als Zwischenverbindungen bilden, die unter dem Einfluß von Alkali cyclisieren.





301

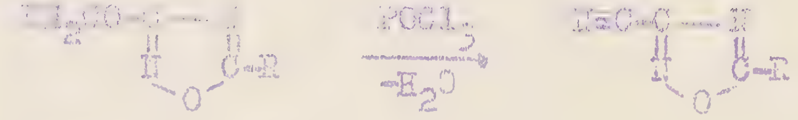
Das 5-Phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-carbonsäureamid entsteht auch, indem man das durch Benzoylierung von α-Hydroximino-O-benzyl-acetamidoxim erhältliche O-Benzoyl-Derivat unter Wasseraufspaltung in das 3-Cyan-5-phenyl-1,2,4-oxadiazol überführt und dieses mit wäßriger Salzsäure verseift /340/. Die gleiche Verbindung läßt sich auch durch Einwirkung von Kaliumäthylat auf Benzoyl-amino-furazan /345/ sowie durch Cyclisierung des Oxalsäure-äthylester-O-benzoyl-amidoxims (α-Äthoxy-α-oxo-O-benzoyl-acetamidoxim) zum 5-Phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-carbonsäure-ester und anschließende Umsetzung des Esters mit Ammoniak darstellen /687/.

3.3.1.3.4.2 3-Cyan-1,2,4-oxadiazole

Durch Umsetzung von N-Acyl-amino-acetonitrilen mit Nitrosierungsmitteln bilden sich - wie unter 2.3.1.3.4.2 beschrieben - nicht die erwarteten 3-Cyan-1,2,4-oxadiazole 287, sondern die 1,2,4-Oxadiazol-3-carbonsäureamide 288. In weiteren Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe wurde nun eine einfache Methode zur Darstellung der 3-Cyan-1,2,4-oxadiazole aus 1,2,4-Oxadiazol-3-carbonsäureamiden gefunden.

Erhitzt man die aus den N-Acyl-amino-acetonitrilen 285 leicht zugänglichen 1,2,4-Oxadiazol-carbonsäureamide 288 mit Phosphoroxychlorid einige Stunden unter Rückfluß, so erfolgt eine Dehydratisierung der Säureamid-, ohne daß der Oxadiazolring angegriffen wird, und es entstehen in überwiegend guten

Ausbeuten die 3-Cyan-1.2.4-oxadiazole 287.

285 

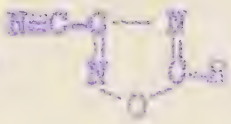
In Tabelle 15 sind einige der so dargestellten Nitrile aufgeführt (S. 294).

Nach einer ähnlichen Methode wurde kürzlich auch das 5-unsubstituierte 3-Cyan-1.2.4-oxadiazol dargestellt /272/. Bereits früher war von PONZIO /553/ das 3-Cyan-5-phenyl-1.2.4-oxadiazol, das lange Zeit der einzige Vertreter dieser Verbindungsklasse war, durch Erhitzen von α-Hydroximino-O-benzoyl-acetamidoxim mit Acetanhydrid erhalten worden.

### 3.3.1.2.4.4 1.2.4-Oxadiazol-3-carbonsäureester

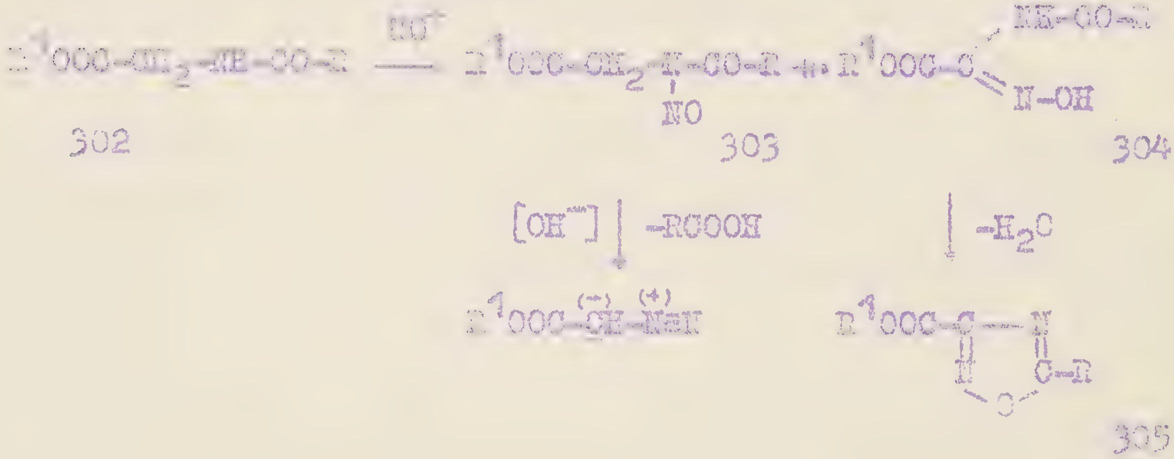
Im Gegensatz zu den N-Acyl-amino-ketonen und N-Acyl-amino-acetonitrilen, die sich mit Nitrosierungsmitteln über die Stufe von N-Acyl-amidoximen zu 1.2.4-Oxadiazolen umsetzen lassen, sind die N-Acyl-amino-glycinester 302 einer analogen Reaktion nicht zugänglich. Anstelle der bei einer entsprechenden Umsetzung zu erwartenden 1.2.4-Oxadiazol-3-carbonsäureester 309 bilden sich bekanntlich N-Acyl-N-nitroso-glycinester 303 /579,586,587/, die keine Tendenz zum Übergang in die N-Acyl-

Tabelle 15 3-Cyan-1.2.4-oxadiazol 287
aus 1.2.4-Oxadiazol-3-carbonsäureamidoxim 288 /106/



| Nr. | R | F. (°C) (unkrist. aus) | Ausb. (%) | Formel (Mol.-Gew.) | Analyse Ber./Gef. C | H | N |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 287a | $C_6H_5$ | 58,5-60,5 (Äthanol) | 89 | $C_9H_6N_3O$ (171,2) | 63,13<br>63,50 | 2,94<br>3,21 | 24,55<br>24,25 |
| b | o-Cl-$C_6H_4$ | 53-53,5 (Äthanol) | 95 | $C_9H_4ClN_3O$ (305,6) | 52,57<br>52,39 | 1,96<br>2,04 | 20,44<br>19,90 |
| c | m-$CH_3O$-$C_6H_4$ | 79-80 (Äthanol/Hexan) | 44 | $C_{10}H_7N_3O_2$ (201,2) | 59,69<br>59,41 | 3,50<br>3,48 | 20,44<br>20,70 |
| d | p-$NO_2$-$C_6H_4$ | 119-120 (Äthanol) | 88 | $C_9H_4N_4O_3$ (246,2) | 50,00<br>50,44 | 1,86<br>1,53 | 25,92<br>25,67 |

amidoxime 304 (bzw. in die Oxadiazole) zeigen, da offenbar die α-ständige $CH_2$-Gruppe durch die benachbarte Estergruppierung nicht genügend aktiviert wird.




Eine Umlagerung der N-Nitroso-Verbindungen 303 zu 304 durch Alkali analog dem Verhalten des N-Nitroso-N-tosyl-amino-acetophenons sowie auch des N-Nitroso-N-alkyl(tosyl)-amino-acetonitrils /173,179/ ist ebenfalls nicht durchführbar, da hierbei Diazo-essigester gebildet werden /586,587/. Zur Darstellung von 1.2.4-Oxadiazol-3-carbonsäureester über die Stufe von N-Acyl-amidoximen müßte deshalb von anderen N-Acyl-amino-Derivaten mit aktivierter $CH_2$-Gruppe ausgegangen werden.

Wie unsere Untersuchungen zur Nitrosierung von N-Acyl-amino-acetonitrilen zeigen (S.279), entsteht bei der Umsetzung des N-Benzoyl-amino-acetonitrils 285a zum 5-Phenyl-1.2.4-oxadiazol-3-carbonsäurenitril 286a mit n-Propylnitrit/Chlorwasserstoff in Eisessig in geringer Menge als Folge der Reaktion des bei der Nitrosierung gebildeten n-Propanols mit dem als Zwischenprodukt auftretenden N-Acyl-amidoxim 288a das Oxal-

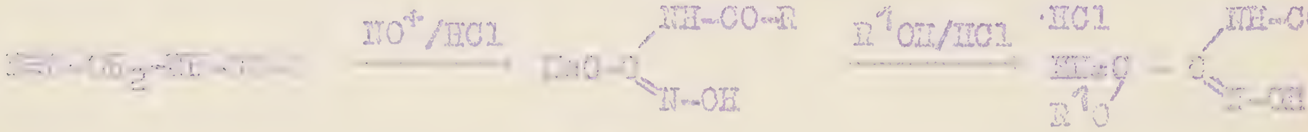
Imido-n-propylester-N-benzoyl-amidoxim-hydrochlorid (α-Imino-β-[n-propoxycarbonyl]-β-benzoyl-amino-äthoxim-hydrochlorid) 299, das bei der Behandlung mit Wasser unter Verseifung der Imidoestergruppierung und Cyclisierung in den 5-Phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-carbonsäure-n-propylester 300a übergeht /106/. Diese Reaktion bildet nach Variation der Umsetzungsbedingungen die Grundlage für eine allgemein anwendbare Methode zur Darstellung von 1,2,4-Oxadiazol-3-carbonsäureestern (Schema 4, S. 297).

[illegible] als Lösungsmittel vorgenommen, so reagieren die zunächst entstehenden N-Acyl-amidoxime 286 bevorzugt zu den Imidoester-[illegible]chloriden) 299, und die Bildung der Carbonsäureamide 288 unterbleibt nahezu vollständig. Durch [illegible] /105,107/. Die Art des Imidoesterhydrochlorids und des aus ihm gebildeten Oxadiazolcarbonsäureesters hängt hierbei [illegible] nicht mehr von dem durch Nitrosierung aus den Alkyl-[illegible] entstandenen Alkohol, sondern von dem als Lösungsmittel [illegible] Alkohol ab, sofern dieser im ausreichenden Überschuß [1]) angewandt wird. Bei der Nitrosierung von N-Benzoyl-

[illegible] Acyl-amino-acetonitril und ein-

[illegible] Alkohol beträgt 1: > 80.

amino-acetonitril 285 ($R= C_6H_5$) mit Äthylnitrit sowie mit Isopropylnitrit in Methanol und nachfolgender Hydrolyse des Imidomethylester-hydrochlorids 299 ($R= C_6H_5$, $R^1= CH_3$) entsteht z.B.



285 286 299

300

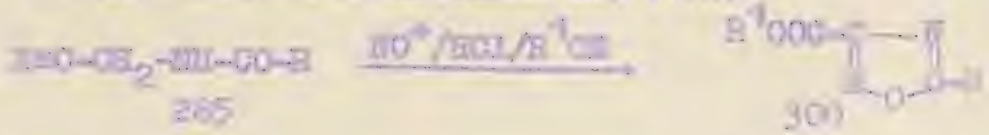
der 5-Phenyl-1.2.4-oxadiazol-3-carbonsäuremethylester 300a (Tab. 16); die Verwendung von Äthylnitrit oder Isopropylnitrit in Äthanol führt zur Bildung des entsprechenden Äthylesters.

Im Falle der Umsetzung des N-p-Nitrobenzoyl-amino-acetonitrils mit Isopropylnitrit/HCl in Äthanol bildet sich der 5-p-Nitrophenyl-1.2.4-oxadiazol-3-carbonsäureäthylester 300d, ohne daß sich das entsprechende Imidoester-hydrochlorid 299 ($R= p\text{-}NO_2\text{-}C_6H_4$, $R^1= C_2H_5$) als Zwischenverbindung isolieren läßt. In diesem Fall erfolgt offenbar eine spontane Cyclisierung zum Oxadiazol und die Hydrolyse der Imidoestergruppierung durch das bei dem Ringschluß gebildete Wasser.

Tabelle 16 zeigt die aus N-Acyl-amino-acetonitrilen synthetisierten 1.2.4-Oxadiazol-3-carbonsäureester 300.

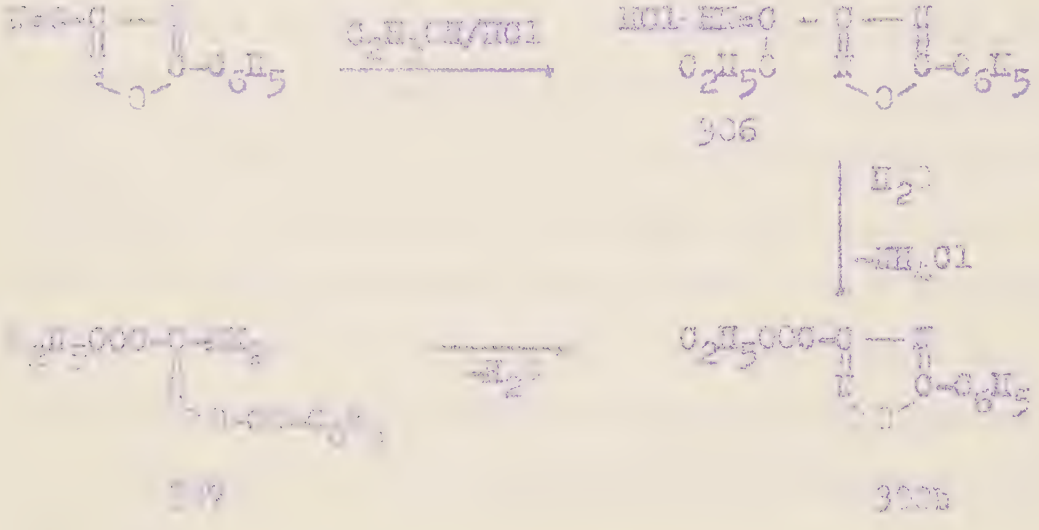
Tabelle 16

4.2.4-Oxadiazol-3-carbonsäureester 300 aus N-Acyl-amino-acetonitrilen 285 /407/

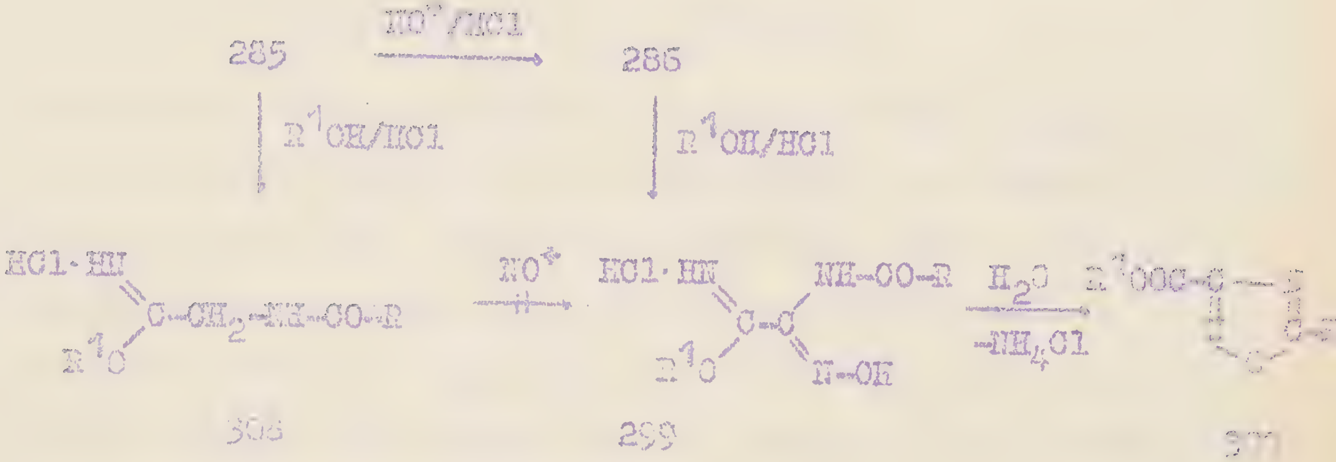



| Nr. | R² (300,285) | R¹ (300) | Alkylnitril (Lsg.-Mittel) | Ausb. (%) | F.(°C) (Umkrist. aus) | Formel (Mol.-Gew.) | Analyse Ber./Gef. C | H | N |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 300a | $C_6H_5$ | $i\text{-}C_3H_7$ | $n\text{-}C_3H_7CN$ (Essigsäure) | 66 | 92,5-94,5 (Petroläther) | $C_{14}H_{16}N_2O_2$ (232,2) | 62,06<br>62,37 | 5,20<br>5,35 | 12,06<br>12,04 |
| b | $C_6H_5$ | $C_2H_5$ | $C_2H_5CN$ (Ethanol) | 69 | 48-49 (Ethanol) | $C_{13}H_{12}N_2O_2$ (232,2) | 60,58<br>60,48 | 4,58<br>4,57 | 10,85<br>10,80 |
| b | $C_6H_5$ | $C_2H_5$ | $i\text{-}C_3H_7CNO$ (Äthanol) | 59 | 48-49 (Äthanol) | | | | |
| c | $C_6H_5$ | $CH_3$ | $i\text{-}C_3H_7CN$ (Methanol) | 59 | 116-117 (Cyclohexan) | $C_{12}H_{10}N_2O_2$ (204,2) | 58,84<br>58,96 | 3,95<br>3,84 | 13,71<br>13,67 |
| d | $p\text{-}NO_2\text{-}C_6H_4$ | $C_2H_5$ | $i\text{-}C_3H_7CN$ (Äthanol) | 68 | 133-144 (Äthanol/ Chloroform) | $C_{11}H_9N_3O_4$ (263,2) | 50,19<br>50,58 | 3,44<br>3,43 | 15,97<br>15,90 |
| e | $o\text{-}Cl\text{-}C_6H_4$ | $C_2H_5$ | $i\text{-}C_3H_7CN$ (Äthanol) | 80 | 61,5-64,5 (Petroläther) | $C_{11}H_9ClN_2O_2$ (236,7) | 55,85<br>55,23 | 3,83<br>3,56 | 11,83<br>11,55 |

Zwei unabhängige Synthesen am Beispiel des 5-Phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-carbonsäureäthylesters 308b - Umsetzung des 5-Phenyl-3-cyan-1,2,4-oxadiazols mit Äthanol/Chlorwasserstoff und Cyclisierung des entstehenden Oxadiazol-imidoäthylamino-hydrochlorids 306 /107/ sowie die Cyclisierung des Oxal-säure-äthylester-O-benzoyl-amidins 307 /68/ bestätigen die Struktur der Verbindungen.



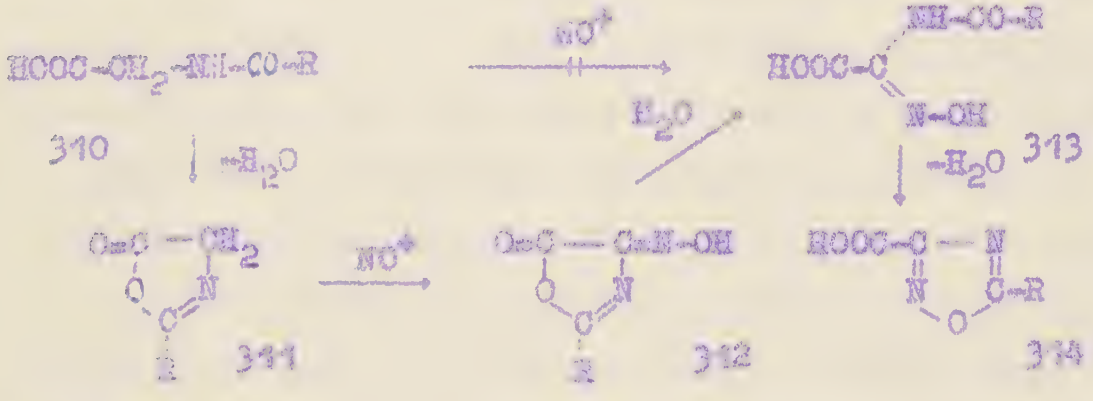
Das aus N-Benzoyl-amino-acetonitril und Alkohol/Chlorwasserstoff zugängliche N-Benzoyl-glycin-imidoester-hydrochlorid 308 (R= $C_6H_5$, $R^1$= $C_2H_5$) wird mit Alkylnitrit/Chlorwasserstoff zu [illegible] nitrosiert - ein Hinweis dafür, daß Verbindungen vom Typ 308 nicht als Zwischenprodukte bei der Umsetzung der N-Acyl-amino-acetonitrile 285 zu den Imidoesterhydrochloriden 299 (bzw. Oxadiazolen 300) auftreten und daß die Chlorwasserstoff-Addition der Imidoesterbildung vorausgeht /107/.



Eine weitere Synthese von 1.2.4-Oxadiazol-3-carbonsäureestern über die Stufe von N-acyl-amidoximen stammt von HEILMANN und Mitarb. /312/. Hierbei werden N-acyl-amino-malonester-mono-carbonsäuren 303, deren α-ständige CH-Gruppe durch die benachbarten Gruppierungen aktiviert ist, durch Nitrosierung (unter Decarboxylierung) zu den Oxalester-N-acyl-amidoximen (α-N-Acyl-amino-α-hydroximino-essigestern) 304 umgesetzt, die [illegible] in die 1,2,4-Oxadiazol-3-carbonsäureester übergehen 30[illegible].

### 3.3.1.3.4.5 1.2.4-Oxadiazol-3-carbonsäuren

Voraussetzung für die Bildung eines zum Oxadiazol cyclisierfähigen N-Acyl-amidoxims durch Nitrosierung eines N-Acyl-amino-Derivates ist, wie oben beschrieben (S. 274 - 300) das Vorhandensein einer der N-Acyl-amino-Gruppierung benachbarten reaktiven $CH_2$-Gruppe (bzw. CH-Gruppe). Da die Carboxylgruppe amino-ständige Methylengruppe im allgemeinen für eine elektrophile Substitution nicht ausreichend aktiviert, dürfte auch die Synthese einer 1.2.4-Oxadiazol-3-carbonsäure vom Typ 344 nach dem Reaktionsschema: N-Acyl-amino-carbonsäure (310) - N-Acyl-amidoxim (313) - Oxadiazol (344) - nicht ohne weiteres realisierbar sein:



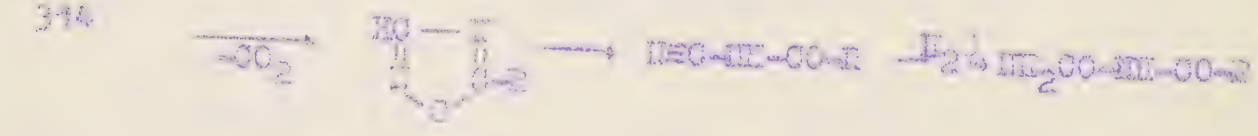

R= $C_6H_5$

In der Tat läßt sich das N-Benzoyl-glycin (Hippursäure) 310 unter den verschiedenen Nitrosierungsbedingungen nicht in dieser Weise zum 5-Phenyl-1.2.4-oxadiazol-3-carbonsäure 344 umsetzen /104/. Es war das Ziel weiterer eigener Untersuchungen

zu klären, ob sich das aus Hippursäure leicht erhältliche Azlacton 311, in dem die der Carbonylgruppe benachbarte $CH_2$-Gruppe stark aktiviert und leicht elektrophil substituierbar ist /679/, durch eine C-Nitrosierung mit anschließender Isomerisierung in das Hydroximino-Derivat 312 überführen läßt. Durch hydrolytische Spaltung, die im allgemeinen bei Azlactonen leicht erfolgt /139/, war die Bildung des N-Acylamid-Derivates (Oxalsäure-N-benzoyl-monoamidoxim) 313 und durch nachfolgende Cyclisierung dieser Verbindung die 5-Phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-carbonsäure 314 zu erwarten.

Wird die Hippursäure durch Erhitzen mit Acetanhydrid in das Azlacton übergeführt und dieses ohne Isolierung mit Isopropylnitrit bei 0-5°C nitrosiert, so erhält man ein uneinheitliches Reaktionsprodukt, das leicht zersetzliche Komponenten enthält. Behandelt man das Gemisch zur Hydrolyse des gegebenenfalls entstandenen 4-Hydroximino-$\Delta^2$-oxazolinons 312 und zur Abtrennung der Oxadiazol-carbonsäure 314 in Form des Alkalisalzes mit verdünnten wäßrigen Alkalien, läßt sich lediglich das Benzoyl-cyanamid 316 erhalten, dessen Identität durch eine Kontrollsynthese (Benzoylierung von Cyanamid) sichergestellt wurde /104/. Wie durch Vergleich mit einer auf unabhängigem Wege erhaltenen Probe /685/ hervorgeht, besteht der alkaliunlösliche Anteil aus 1-Benzoyl-harnstoff 317, der offenbar durch Hydrolyse des Benzoylcyanamids entstanden ist. Nach Untersuchungen von PONZIO /545/ ist die 5-Phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-carbonsäure nicht sehr beständig und geht unter Decarboxylierung leicht in das 5-Phenyl-1,2,4-oxadiazol 315 über, welches sich unter

der Einwirkung von Alkali leicht zum Benzoylcyanamid isomerisiert /108a/[1]. Die Bildung des Benzoylcyanamids 316 sowie



314 → (−$CO_2$) → 315 → 316 → 317

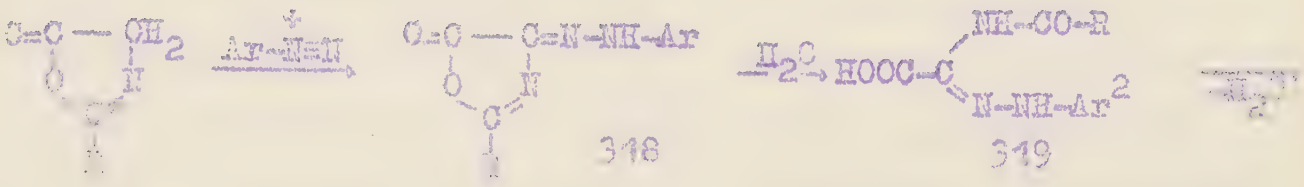
R= $C_6H_5$

Benzoylharnstoffs 317 bei der Nitrosierung des Azlactons 313 deutete demzufolge auf die Entstehung der Oxadiazolcarbonsäure 314 hin. Unter schonenderen Aufarbeitungsbedingungen (Hydrolyse des Reaktionsproduktes mit wasserhaltigem Äther) ließ sich schließlich die 5-Phenyl-1.2.4-oxadiazol-3-carbonsäure in geringen Ausbeuten neben Benzoylcyanamid und Benzoesäure erhalten, so daß der oben (S. 301) angeführte Bildungsmechanismus für 314 als gesichert anzusehen ist /104/. Die Umsetzung ist vergleichbar mit der nucleophilen Substitution des Azlactons 313 mit Aryldiazoniumsalzen und anschließender Hydrolyse der entstandenen Hydrazo-$\Delta^2$-oxazolinone-(5) 318 zu den N-Acyl-amidrazonen 319, die unter Bildung der 1H-1.2.4-triazol-3-carbonsäuren 320 cyclisieren /633/[2].

---

[1] Analog entsteht aus der ebenfalls unbeständigen 5-Methyl-1.2.4-oxadiazol-3-carbonsäure 314 (R= $CH_3$) das Acetylcyanamid /230a/.

[2] Vgl. auch /673/, dort befinden sich weitere Literaturangaben.



318 319

320

3.3.1.4 1.2.5-Oxadiazole

Hydroximsäurechloride geben bei der Behandlung mit Basen im allgemeinen in Furoxane über (1.2.5-Oxadiazol-N-oxide) 321 /57,91,279,400/, indem die primär unter Chlorwasserstoffabspaltung entstehenden Nitrilimide dimerisieren.

321

Aliphatische Nitrilimide bilden bereits bei 0°C meist unmessbar schnell Furoxane /279, 387/, während aromatische Minuten bis Tage stabil sein können /564 [1]/. Geht man von sterisch gehinderten Hydroximsäurechloriden aus, bilden sich außerordentlich beständige Nitrilimide, die sich nicht oder

1) Lit. 564, S. 21

nur in geringem Maße in Furoxane umwandeln /282-284,289/.[1]

Auf Grund kinetischer Studien /37,186/ liegt es nahe, die Furoxanbildung als 1.3-dipolare Cycloaddition zwischen zwei Molekülen Nitriloxid zu betrachten /37/. Diese Interpretation widerspricht jedoch dem von HUISGEN für die Orientierung der 1.3-dipolaren Cycloaddition formuliertem Prinzip /336/, daß die Reaktion stets in der Richtung abläuft, bei der ein maximaler Gewinn an $\sigma$-Bindungsenergie erzielt wird. Diesem Prinzip gemäß sollte eigentlich die Dimerisierung in Richtung auf die Bildung eines 1.2.4-Oxadiazols ablaufen ($\Delta$ E für die Bildung eines 1.2.4-Oxadiazols: Knüpfung einer C-N-Bindung = 73 kcal; einer C-O-Bindung = 85 kcal = 158 kcal; $\Delta$ E für die Bildung des Furoxans: Bildung einer C-C-Bindung = 83 kcal, einer N-O-Bindung = 53 kcal = 136 kcal). 1.2.4-Oxadiazole sind bisher allerdings nie bei spontanen Dimerisierungen von Nitriloxiden beobachtet worden[2].

[1] Abweichendes Verhalten zeigen auch amphi-Chlor-glyoxime, die gegenüber Basen mitunter sehr stabil sind, während sich die entsprechenden anti-Isomeren in Furoxane überführen lassen /716/. Oxal-bis-hydroximsäurechlorid, Isophthal- und Terephthal-bis-hydroximsäurechloride liefern unter Baseneinwirkung Polymere, die Polyfuroxanstruktur besitzen /281, S. 82/. Aus Cyan-formhydroximsäure-chlorid wird ein Pentameres erhalten /288,328/.

[2] Es sei erwähnt, daß sich Benzhydroximsäurechlorid beim längeren Stehen in Äther zum Furoxan isomere 1.2.4-Oxadiazol-4-oxid umwandelt /743/. Hierbei tritt offenbar eine 1.3-dipolare Cycloaddition von Benzhydroximsäurechlorid an das in geringer Menge in Gleichgewicht mit dem Hydroximsäurechlorid befindliche Nitriloxid auf (S.13). Über die Bildung eines weiteren Dimerisierungsproduktes siehe S. 123.

Für die Entstehung von Furoxanen aus Nitriloxiden wurde ein Zweistufenmechanismus vorgeschlagen, nach dem zunächst die mesomeren Carbonformen 322 des Nitriloxids reagieren, wobei sich intermediär die Dinitrosoäthylene 323 bilden, die anschließend zum Furoxan cyclisieren /336/. Untermauert wird diese These durch die Feststellung eines

322 323 321

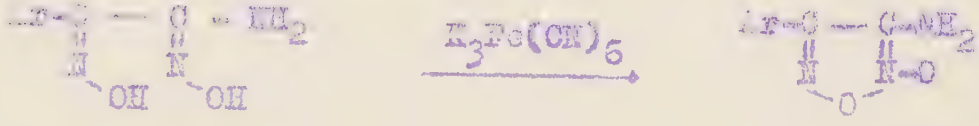
Gleichgewichtes zwischen 1,2-Dinitroso-benzol 324 und Benzofuroxan 325 /184,370/ sowie durch NMR-Untersuchungen der Isomerisierung von unsymmetrisch substituierten Furoxanen /445/.

324 325

Die Dimerisierung der Nitriloxide zu Furoxanen tritt häufig als unerwünschte Nebenreaktion bei Synthesen mit Hydroximsäurechloriden in Erscheinung. Sie läßt sich jedoch oft durch die Anwendung spezieller Versuchsbedingungen weitgehend unterdrücken /277,335,340,344/.

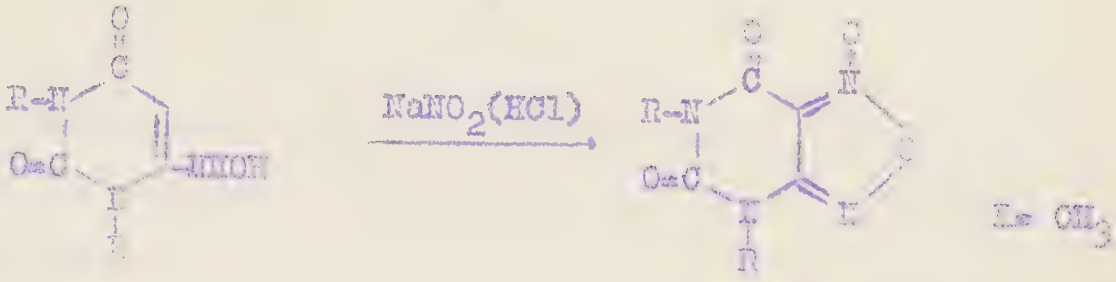
Eine gewisse präparative Bedeutung besitzt die Umwandlung von C-Aroyl-formhydroximsäurechloriden zu 3,4-Diaroyl-furoxanen /90/ und deren Reduktion zu den pharmakologisch interessanten 1-Phenyl-2-amino-äthanolen /456/. Diese Verfahrensweise kann z.B. dann von Vorteil sein, wenn eine direkte Reduktion der Hydroximsäurechloride zu den Phenyl-amino-äthanolen (z.B. aus Stabilitätsgründen) nicht möglich ist oder mit zu geringer Geschwindigkeit abläuft bzw. zu geringe Ausbeuten ergibt.

Als Beispiel für die Synthese von Furoxan-Derivaten aus Amidoximen sei die Darstellung der pharmakologisch wirksamen 3-Amino-4-aryl-furoxane 326 genannt, die durch Oxydation von Amphi-4-aryl-2-amino-glyoximen entstehen /240,413/.



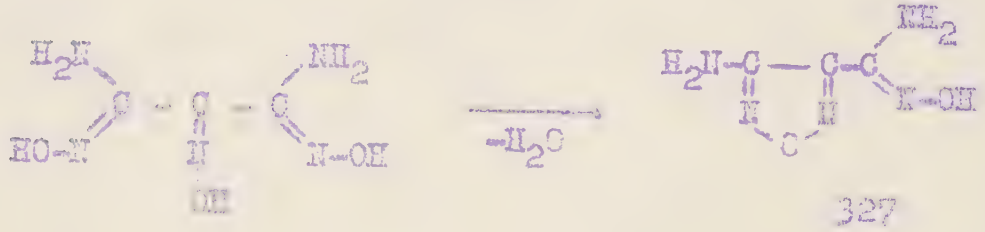
326

Mit einem Pyrimidinring anellierte Furoxan-Derivate lassen sich aus Hydroxylamino-pyrimidinen, deren tautomere Form cyclische Amidoximstruktur besitzen, darstellen. So entstehen durch Reaktion von 6-Hydroxylamino-1,3-dimethyl-uracil mit Natriumnitrit in verd. Salzsäure das 4,6-Dimethyl-1,2,5-oxadiazolo [3,4-d] pyrimidin-5,7(4H, 6H)-dion-1-oxid 325a /760a/.



326a

Das 4-Amino-1.2.5-oxadiazol-3-carbonsäureamid 327 (4-Amino-furazan-3-carbonsäureamid) bildet sich bei der Einwirkung von Basen auf α-Hydroximino-malonsäure-bis-amidoxim /353,356/.



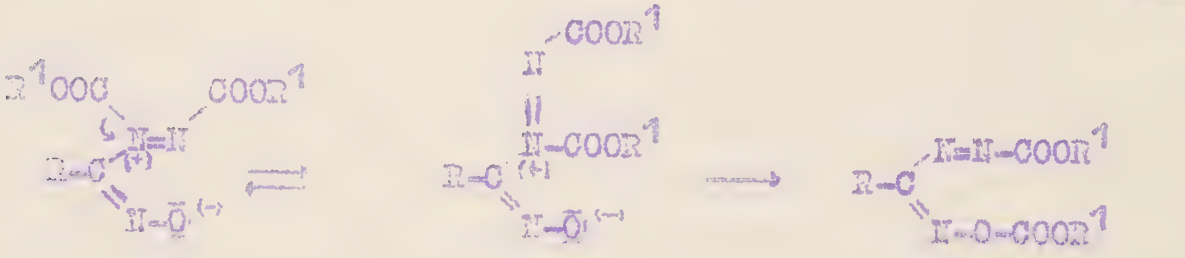
327

3.3.1.5 1.2.3.5-Oxatriazole

Durch Zugabe von Triäthylamin zu einer Lösung von Benz-hydroximsäurechlorid und Azodicarbonsäuredimethylester in Äther bei -2.5° erhält man 4-Phenyl-$\Delta^4$-1.2.3.5-oxatriazolin-2.3-dicarbonsäuredimethylester 328 (R= $C_6H_5$, $R^1$= $CH_3$) /46,338/, indem sich das primär entstehende Benzonitriloxid an die N=N-Doppelbindung der Azoverbindung addiert. Die erhaltene Verbindung 328 ist in Lösung nur wenig stabil. Es erfolgt leicht Ringöffnung und Isomerisierung unter Wanderung der

COOR-Gruppierung, wobei das O-Äthoxycarbonyl-oxim des Benzoylazocarbonsäure-methylesters 329 (R= $C_6H_5$, $R^1$= $CH_3$) entsteht.

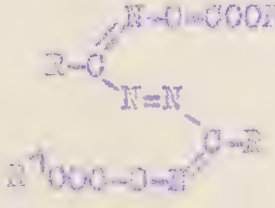
328



329

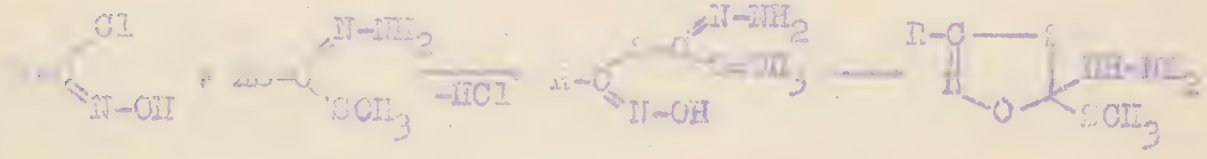
Im Falle der Umsetzung des Azodicarbonsäurediäthylesters läßt sich das zu 326 analoge Cycloaddukt nicht isolieren, sondern lediglich das Isomerisierungsprodukt 329 (R= $C_6H_5$, $R^1$= $C_2H_5$) /46,338/.

Die von RAJAGOPALAN /576/ aus 3-Nitro-benzonitriloxid und Azodicarbonsäure-diäthylester erhaltene und als 1.2.3.5-Oxatriazolin-dicarbonsäureester ausgegebene Verbindung stellt auf Grund der spektroskopischen Eigenschaften ebenfalls die ringoffene Azoverbindung dar /338/. Die Azoverbindungen 329 reagieren mit überschüssigen Nitriloxiden unter erneuter Cycloaddition und Umlagerung, wobei die unsymetrischen Azolibenzoyl-bis-(O-alkoxy-carbonyl-oxime) 330 gebildet werden.

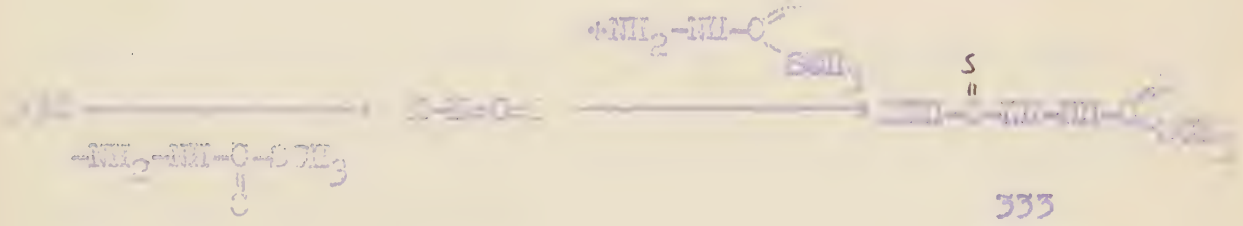


330

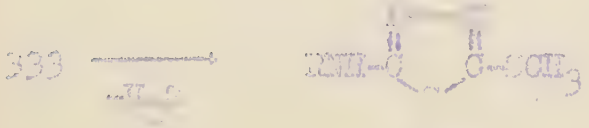
Bei der Umsetzung von Benzhydroximsäurechlorid mit Dithiocarbazinsäure-methylester 331 erhielten DOMINO und FISCHER /129,131/ das 2-Benzoyl-amino-5-methylmercapto-1.3.4-thiadiazol 334. Als unbeständiges Zwischenprodukt entsteht vermutlich zunächst das 1.4.2-Oxathiazol 332, welches, wie zahlreiche weitere Verbindungen dieses Typs, unbeständig ist /133,134/ und zum Phenylisothiocyanat sowie dem Sauerstoffanalogen des eingesetzten Dithiocarbazinsäureesters zerfällt. Das Isothiocyanat reagiert mit weiterem Dithiocarbazinsäuremethylester zum Thiosemicarbazid-Derivat 333, das unter Schwefelwasserstoffabspaltung zu 334 cyclisiert /130/.



331 332

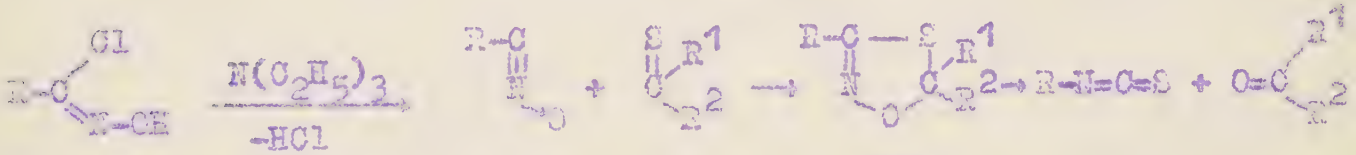


333



334

Im Gegensatz dazu nimmt GRUNDMANN /284 [1]/ für die Bildung des 1.4.2-Oxathiazols 332 eine Cycloaddition von primär entstandenem Nitriloxid an die C=S-Bindung des Dithiocarbazinsäureesters an. HUISGEN und Mitarb. /342,344/ erhielten durch Umsetzung von in situ aus Hydroximsäurechloriden dargestellten aromatischen und aliphatischen Nitriloxiden mit Thioverbindungen ebenfalls 1.4.2-Oxathiazole 335. Als aktive Dipolarophile wurden hierbei Thioketone, Dithiocarbonsäureester und Thionkohlensäureester eingesetzt. (Analog reagiert auch die C=S-Bindung von in situ erzeugtem Thioketen /183/). Die erhaltenen 1.4.2-Oxathiazole zersetzen sich bei 60 - 140° - die 5-Amino-Derivate bereits bei Raumtemperatur - unter Bildung von Isothiocyanat und Carbonylverbindung.



335

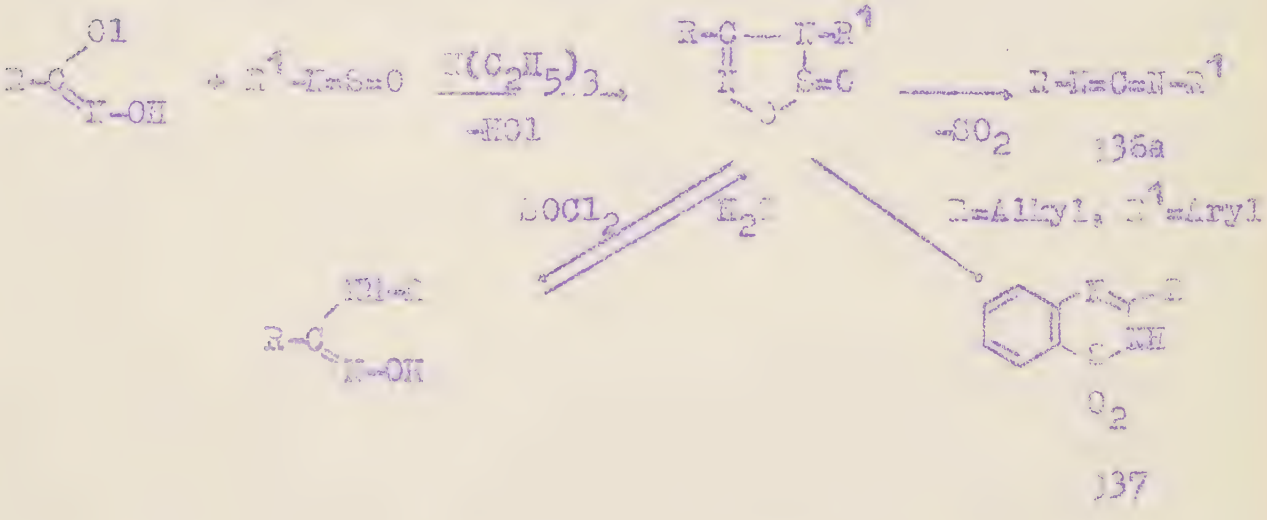
Das stabilere 2-Phenyl-5-imino-1.4.2-oxathiazol 335a war bereits von LUSANTE aus Benzhydroximsäurechlorid und Kaliumrhodanid erhalten worden /484/.

335a

1) Lit. 284, S. 124

### 3.3.1.7 1.2.3.5-Oxathiadiazole

Hydroximsäurechloride dienen auch als Ausgangsverbindungen für die wenig stabilen 1.2.3.5-Oxathiadiazole. Die 3H-1.2.3.5-Oxathiadiazol-2-oxide 136, von denen einige Vertreter Bedeutung wegen ihrer fungiziden Eigenschaften besitzen /641,642/, entstehen, wenn aromatische N-Sulfinylamine mit Hydroximsäurechloriden in Gegenwart von Triäthylamin umgesetzt werden /225,280,449,642/. Als Zwischenverbindungen bilden sich vermutlich Nitriloride, jedoch sind auch andere Mechanismen diskutiert worden /62/.

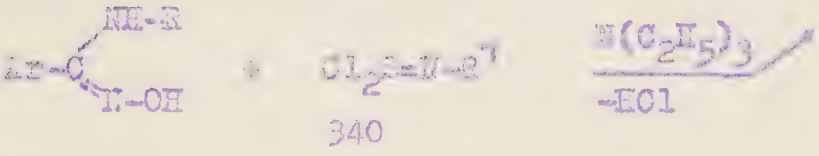


Eine andere Darstellungsweise für diese Verbindungen besteht in der Umsetzung von N-substituierten Amidoximen mit Thionylchlorid in siedendem Benzol /188,215/. Beim Erhitzen spalten sie $SO_2$ ab, wobei Carbodiimide 136a /579/ bzw. (falls R= Alkyl, $R^1$= Aryl) Gemische der Carbodiimide mit Benzo[e]-1.2.4-thiadiazin-1.1-dioxide 137 gebildet werden /199/. Mit Wasser erleiden die 3.2.3.5-Oxathiadiazol-2-oxide 136 eine

hydrolytische Ringspaltung zu N-substituierten Amidoximen /186/. Befindet sich in 3-Position eine COOR- bzw. Acylgruppe, so gehen die durch Hydrolyse entstehenden N-Acyl-amidoxime in 1.2.4-Oxadiazole über /419/.

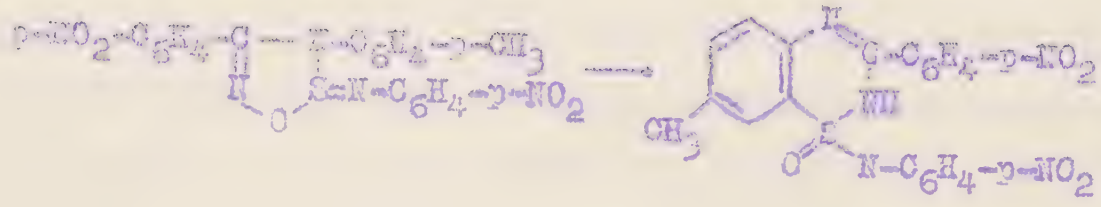
Aus Hydroximsäurechloriden und N,N'-disubstituierten Schwefeldiiminen 338 bilden sich in Gegenwart von Triäthylamin die 2-Imino-3H-1.2.3.5-oxathiadiazole, die auch durch Umsetzung von Amidoximen mit N-substituierten Imino-schwefeldichloriden 340 erhalten werden /419/.

338 339



340

Analog der oben erwähnten Bildung von Benzo [c] 1.2.4-thiadiazin-1.1-dioxiden 337 aus 3H-1.2.3.5-oxathiadiazol-2-oxiden erleiden die 2-Imino-1.2.3.5-oxathiadiazole beim Erhitzen ebenfalls eine Ringaufweitung unter Einbeziehung des Substituenten in 2-Stellung. So entsteht z.B. durch Erhitzen von 2-p-Nitrophenylimino-3-p-tolyl-4-p-nitrophenyl-3H-1.2.3.5-oxathiadiazol 339a das 1-Oxo-1-p-nitrophenyl-imino-3-p-nitrophenyl-7-methyl-benzo [c] 1.2.4-thiadiazin 341 /419/.



341

3.3.1.0 1.3.2.4-Dioxathiazole

Die aus Hydroximsäurechloriden in situ darstellbaren Nitriloxide reagieren mit Schwefeldioxid zu 1.3.2.4-Dioxathiazol-2-oxiden 342, die wenig beständig sind und beim Erwärmen unter Abspaltung von Schwefeldioxid in Isocyanat übergehen /129/.

342

3.3.1.9 1.3.5.2-Oxadiazaborole

Durch Behandlung von Benzhydroximsäurechlorid und Triäthylamin in Äther bei -25° und nachfolgender Zugabe von Phenylbor-phenylimid 343) zur entstandenen Benzonitriloxid-Lösung bildet sich in quantitativer Ausbeute das 2.3.4-Triphenyl-$\Delta^{4}$-1.3.5.2-oxadiazaboroline 344 (R= $C_6H_5$) /512/.

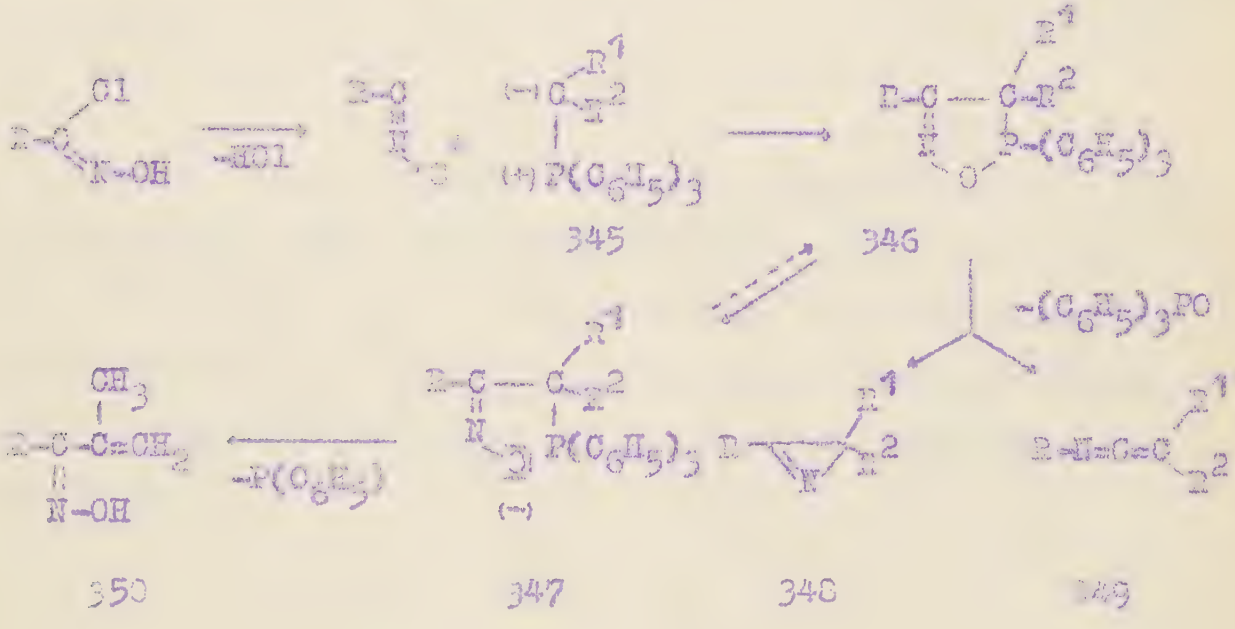
344 R= $C_6H_5$

Aus Amidoximen sind ähnlich auch 2-Tributyl(phenyl)-stannoxy- und 2-Trimethylsiloxy-1.3.5.2-oxadiazaborol-Derivate synthetisiert worden /255a/.

Verbindungen dieses Typs werden auch durch Reaktion von N-substituierten Amidoximen und Phenylborsäureanhydrid /188/ erhalten. Die über ein $\pi$-Elektronensextett verfügenden, vermutlich planaren Heterocyclen besitzen eine bemerkenswerte solvolytische und thermische Stabilität. Im alkalischen Medium gehen sie in N-substituierte Amidoxime über.

## 3.3.1.10 1.2.5 $P^V$-Oxazaphosphole

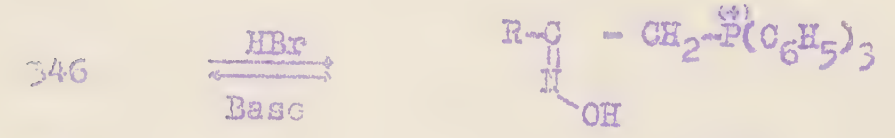
Durch Reaktion von Phosphoryliden 345 mit Nitrilimiden, die im allgemeinen aus Hydrazinsäurechloriden hergestellt und ohne Isolierung in die Reaktion eingesetzt werden, entstehen $\Delta^2$-1.2.5 $P^V$-Oxazaphospholine 346 /69,345,347/, wobei nicht geklärt ist, ob die Ringbildung nach einem konzertierten Einstufen-Mechanismus (1.3-dipolare Cycloaddition) oder in einer Zweistufen-Reaktion unter Ausbildung eines polaren Intermediärproduktes 347 erfolgt:



Die Stabilität dieser Verbindungen hängt in starkem Maße von der Art der Substituenten ab. Das 3.5.5.5-Tetraphenyl-Derivat 346 (R= $C_6H_5$, $R^1$, $R^2$=H) ist recht stabil. Es spaltet erst bei 140° Triphenylphosphinoxid ab, wobei 2-Phenylazirin 348 (R= $C_6H_5$, $R^1$, $R^2$= H) und N-Phenyl-ketenimin 349 (R= $C_6H_5$,

$R^1$, $R^2$= H) gebildet werden[1] /347/.

Die Spaltung des Tetraphenyl-oxazaphospholins 346 durch Bromwasserstoff führt zum Triphenyl-phenacyl-phosphoniumbromid-oxim 351, welches in alkalischer Lösung wieder zum Oxazaphosphol-Derivat cyclisiert /714/.



346 $\xrightleftharpoons[\text{Base}]{HBr}$ $R-C(=N-OH)-CH_2-\overset{\oplus}{P}(C_6H_5)_3\ Br^-$ 351

R= $C_6H_5$

$R^1$, $R^2$= H

In anderen Fällen ist auch ein Zerfall von 346 ($R^1$, $R^2$= $CH_3$) unter Bildung eines ungesättigten Ketonoxims vom Typ 350 beobachtet worden /69/. Sind $R^1$ oder $R^2$ elektronenziehende Substituenten, so tritt bereits bei Raumtemperatur Spaltung der C-P-Bindung ein, wobei das Ketoxim 349 entsteht /345,714/.

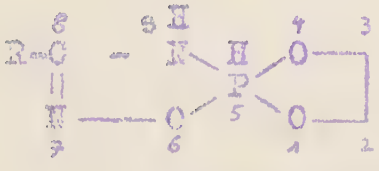
---

1) Ist R=$R^1$= $COOC_2H_5$, $R^2$= $CH_3$, so spaltet das Oxazaphosphol 346 bevorzugt zum Azirin, da eine Stabilisierung des nach Triphenylphosphinabspaltung erhaltenen Fragments durch Wanderung der $COOC_2H_5$-Gruppe (R) unter Bildung eines Ketenimins nicht möglich ist /280/.

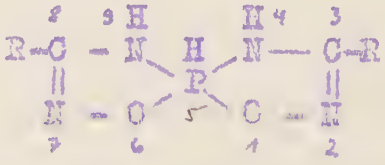
## 3.3.1.11 1.3.5.2 $P^V$-Oxadiazaphosphole

Amidoxime vermögen mit Dimethylamino-1.3.2-dioxaphospholanen 52 zu zwei unterschiedlichen Typen von Spirophosphoranen zu reagieren, die beide den 1.2.4.5 $P^V$-Oxadiazophospholring besitzen. Verdenbeispielsweise aliphatische N,O-unsubstituierte Amidoxime[1] in kaltem Benzol oder Methylenchlorid unter Stickstoffatmosphäre mit dem Dioxaphospholan 352 umgesetzt, so lassen sich 8-Alkyl-1.4.6-trioxa-7.9-diaza-5-phospha$^V$-spiro(4.4)-nonene-(7) 25) erhalten /431/. Benzamidoxim reagiert unter analogen Reaktionsbedingungen hingegen zu 3.8-Diphenyl-

352



353



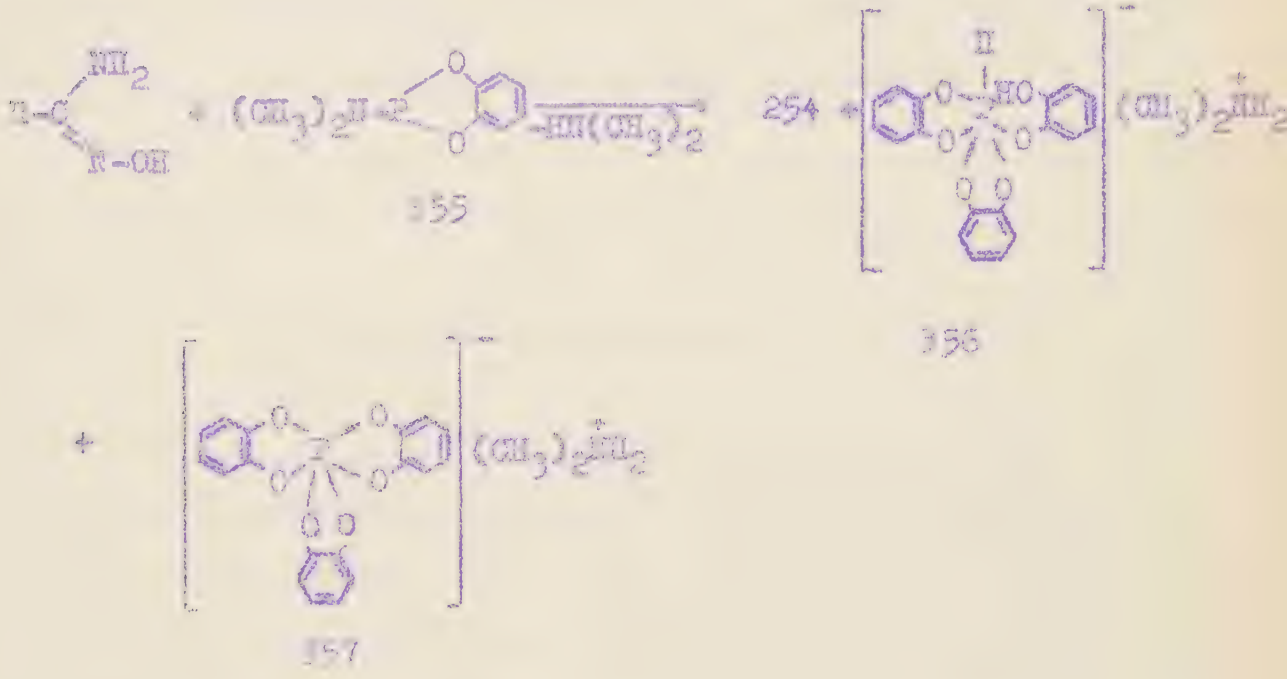
354

1.6-dioxa-2.4.7.9-tetraaza-5-phospha$^V$-spiro(4,4)-nonadien-(2,7) 354 /431/. Symmetrische Spirane dieses Typs wurden

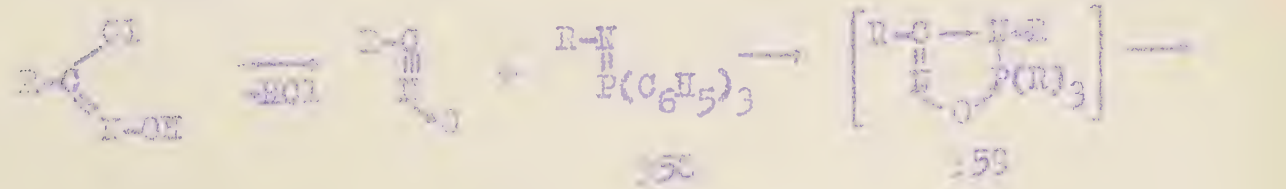
---

[1] Über die Bildung von N,P-Heterocyclen aus N-mono-, N-di- und O-substituierten Amidoximen, die ohne Beteiligung des Oximsauerstoffes bei der Ringbildung abläuft, vgl. S. 173

auch durch Umsetzung von aliphatischen und aromatischen N,O-unsubstituierten Amidoximen mit Dimethyl-amino(4,5)benzo-1,3,2-dioxaphospholan 355 erhalten, wobei außerdem 356 sowie 357, Verbindungen mit hexakoordiniertem Phosphor, isoliert werden konnten /431,432/.



Beim Versuch, durch Reaktion des aus Benzhydroximsäurechlorid zugänglichen Benzamidrimids mit Phenylimino-triphenyl-phosphoran 58 das monocyclische 1,3,5,2 $P^{V}$-Oxdiazaphospholderivat 59 darzustellen, konnten lediglich die Spaltprodukte des hypothetischen P-Heterocyclus 259, Triphenylphosphinoxid und Diphenylcarbodiimid, erhalten werden /347,348/.



$R_3P{=}O$ + R-N=C=N-R  R= $C_6H_5$

Diese Spaltung ist vergleichbar mit derjenigen des aus Benzonitriloxid-Methylentriphenylphosphoran-Addukten >46, bei der Triphenylphosphinoxid und N-Phenylketonimin 149 entsteht. Im beiden Fällen ist die Fragmentierung des Ringes von einer 1,2-Phenyl-Wanderung begleitet.

3.3.1.12  1.3.5.2 $As^{V}$-Oxadiazaarsole

Während sich monocyclisches 1.3.5.2 $P^{V}$-Oxadiazaphosphole >59, deren Synthese ausgehend von N-Phenylimino-triphenylphosphoran 158 versucht wurde, als nicht stabil erwiesen, läßt sich ein entsprechender As-Heterocyclus als stabile Verbindung darstellen /234/. So wurde durch Umsetzung des aus Triphenylacethydroximsäurechlorid >60 leicht zugänglichen Triphenylacetonitriloxid >61 mit N-Phenylimino-triphenylarsin >62 das 1.3.5.2 $As^{V}$-Oxadiazaarsol-Derivat >63 erhalten.

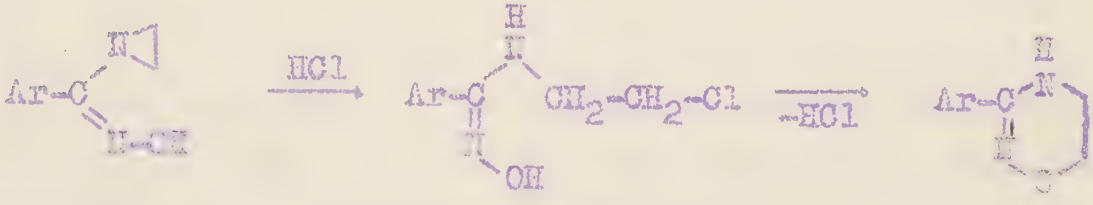
>60  >61  >62  >63

R= $C_6H_5$

## 3.3.2 Sechsgliedrige Heterocyclen

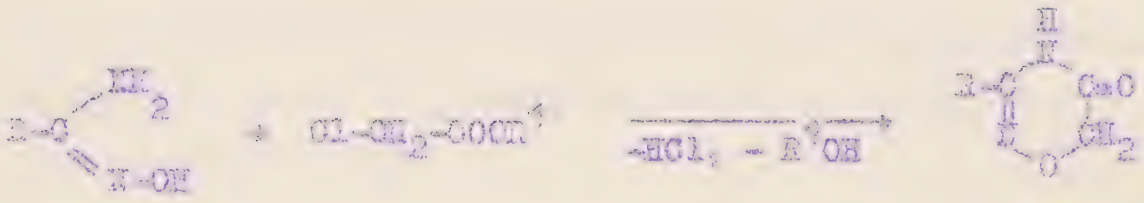
### 3.3.2.1 1.2.4-Oxadiazine

Bei der Einwirkung von konz. Salzsäure auf 1-Aroyl-aziridin-oxime 364, Verbindungen, die Amidoximstruktur besitzen, tritt eine Umlagerung unter Ringaufweitung ein, wobei die Hydroximino-gruppe bei der erneuten Ringbildung mit einbezogen wird und 3-Aryl-4,5-dihydro-6H-1.2.4-oxadiazine 366 gebildet werden /583/. Primärschritt der Reaktion ist die Aufspaltung des Aziridinringes unter Bildung eines N-(ω-Chlor-Äthyl)-benz-amidoxims 365, das anschließend cyclisiert.



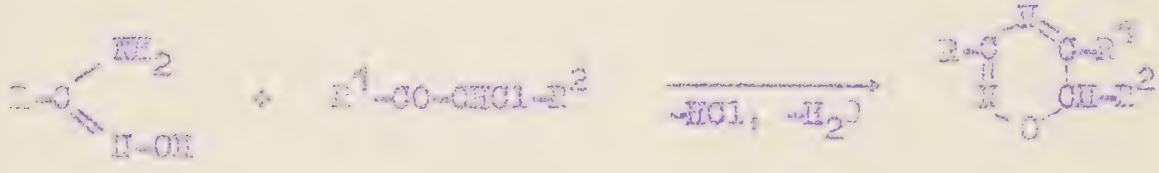
364 365 366

Das 3-Phenyl-Derivat ist auch durch Umsetzung von Benzonitril-oxid mit 2-Brom-äthylamin und Cyclisierung des gebildeten N-(ω-Brom-Äthyl)-benzamidoxims durch Basen hergestellt worden /503/. Aus 1-[5-Nitro-furoyl-(2)]-aziridin-oxim wurde durch Behandlung mit Säuren und anschließend mit Basen das 3-[5-Nitro-furyl-(2)]-4,5-dihydro-6H-1.2.4-oxadiazin erhalten /624/. 3-Substituierte 4,5-Dihydro-6H-1.2.4-oxadiazinone-(5) 367 entstehen durch Reaktion von Amidoximen mit α-Halogen-carbonsäureestern /352,732,737,756/.



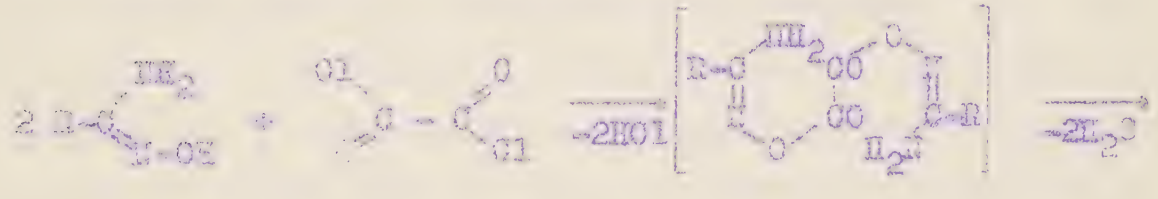
467

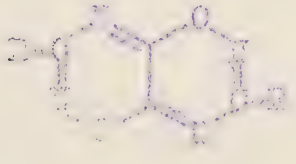
Zur Darstellung von 3,5-disubstituierten 6H-1,2,4-Oxadiazinen 468 setzt man Amidoxime mit α-Chlorketonen um /739/.



468

Zu einem weiteren Typ von 1,2,4-Oxadiazinen, den Oxadiazinooxadiazinen 469, gelangt man durch Reaktion von Benzamidoxim mit Oxalylchlorid (Molverhältnis 2:1) /767/:





469

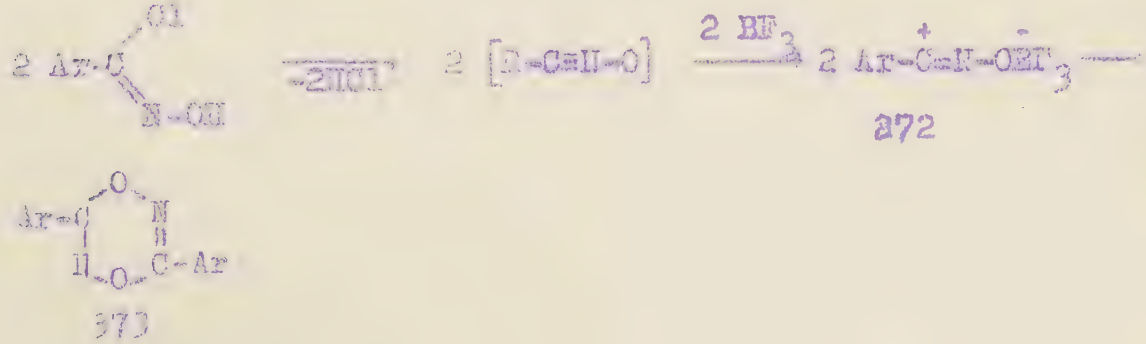
### 3.3.2.2 1.2.4.5-Oxatriazine

Das Amidoxim 370 (Äthylazaurolsäure) läßt sich durch Erhitzen mit Wasser in 3.6-Dimethyl-4H-1.2.4.5-oxatriazin 371 überführen /744/.

370 371

### 3.3.2.3 1.4.2.5-Dioxadiazine

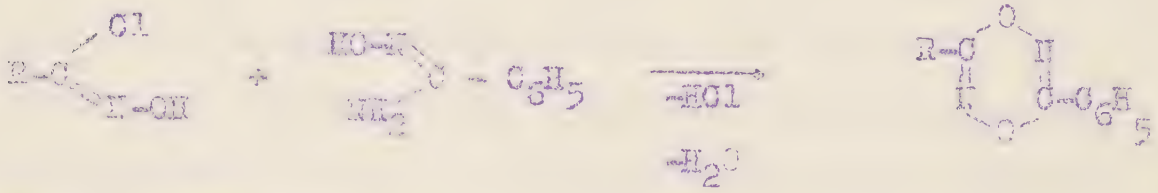
Behandelt man die aus Hydroximsäurechloriden unter Basenein-wirkung in Freiheit gesetzten aromatischen Nitriloxide mit überschüssigem gasförmigen Bortrifluorid in Hexan, so bildet sich zunächst ein $BF_3$-Nitriloxid-Komplex 372, der leicht zum 3.5-Diaryl-1.4.2.5-dioxadiazinen 373 dimerisiert /483,487/. Auch die Pyridin-katalysierte Dimerisierung aromatischer Nitriloxide zu 1.4.2.5-Dioxadiazinen ist bekannt /181a/.



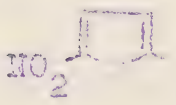
372

373

Nach T. SASAKI und Mitarb. sollen sich Verbindungen dieses Typs auch durch Umsetzung von Hydroximsäurechloriden mit Amidoximen bilden /629/:



Z.B.



+ p, m-$NO_2$-$C_6H_4$

# D Z U S A M M E N F A S S U N G

Die vorliegende Arbeit über Hydroximsäure-Derivate umfaßt Untersuchungen zur Reduktion von C-Benzoyl-formhydroximsäurechloriden und C-Benzoyl-formamidoximen zwecks Darstellung von DL-1-Phenyl-2-amino-äthanol-(1)-Derivaten, die wegen ihrer physiologischen Aktivität von Bedeutung sind. Insbesondere werden die Entwicklung einer neuen Synthesemethode für das Sympathicomimeticum DL-1-(3-Hydroxy-phenyl)-2-amino-äthanol-(1)-hydrochlorid, Versuche zur Synthese des DL-1-Phenyl-2-isopropylamino-äthanols-(1) sowie die Entwicklung einer vereinfachten Darstellungsweise der C-Benzoyl-formhydroximsäurechloride beschrieben.

Im Rahmen der Untersuchungen zur Synthese von heterocyclischen Verbindungen aus C-Benzoyl-formhydroximsäurechloriden sowie aus weiteren Zwischenverbindungen der Phenyl-amino-äthanol-Synthese werden Methoden zur Darstellung der bis dahin nicht bekannten 2-Hydroximino-1,2-dihydro-chinoxaline, den Vorstufen für die in pharmakologischer Hinsicht bedeutungsvollen 2-Amino-chinoxaline sowie Methoden zur Synthese der 3-Acyl-1,2,4-oxadiazole und 1,2,4-Oxadiazol-3-carbonsäure-Derivate, die wichtige Zwischenverbindungen für zahlreiche heterocyclische Amine darstellen, entwickelt.

Im einzelnen wurden dabei folgende Ergebnisse erzielt:

Auf der Basis der Reaktion von O-(3-Benzoyloxy-benzoyl)-Formhydroximsäurechlorid wird eine einfache Synthese für das DL-1-(3-Hydroxy-phenyl)-2-amino-äthanol-(1)-hydrochlorid ausgearbeitet, die als Syntheseschritte die Darstellung des O-(3-Benzoyloxy-benzoyl)-formhydroximsäurechlorids, die katalytische Hydrierung dieser Verbindung zum 3-Benzoyloxy-ω-amino-acetophenon-hydrochlorid, die hydrolytische Abspaltung des Benzoylrestes und die Hydrierung des entstandenen 3-Hydroxy-ω-amino-acetophenon-hydrochlorids umfaßt.

Das als Ausgangsverbindung zur Synthese des DL-1-(3-Hydroxy-phenyl)-2-amino-äthanol-(1)-hydrochlorids benutzte O-(3-Benzoyloxy-benzoyl)-formhydroximsäurechlorid läßt sich durch Nitrosierung des 3-Benzoyloxy-acetophenons und nachfolgende Chlorierung des entstandenen 3-Benzoyloxy-ω-hydroximino-acetophenons oder durch Nitrosierung des 3-Benzoyloxy-ω-chloracetophenons mit Alkylnitrit/Chlorwasserstoff erhalten. Sowohl das 3-Benzoyloxy-ω-hydroximino-acetophenon als auch das durch Chlorierung von 3-Benzoyloxy-benzoylchlorid über die Stufe von 3-Benzoyloxy-ω-oximo-acetophenon darstellbare 3-Benzoyloxy-ω-chlor-acetophenon sind jedoch nur mit geringen Ausbeuten zugänglich. Zur Synthese des O-(3-Benzoyloxy-benzoyl)-formhydroximsäurechlorids ist es demnach vorteilhafter, das aus 3-Benzoyloxy-acetophenon durch Bromierung leicht und in guten Ausbeuten zugängliche 3-Benzoyloxy-ω-brom-acetophenon mit Alkylnitrit/Chlorwasserstoff umzusetzen. Unter den angewandten Reaktionsbedingungen tritt ein Austausch des Halogens in primär entstandenen O-(3-Benzoyloxy-

benzoyl)-formhydroximsäurebromid auf, wobei das Formhydroximsäurechlorid in über 80proz. Ausbeute entsteht.

Eine weitere Vereinfachung der Synthese des C-(3-Benzoyloxy-benzoyl)-formhydroximsäurechlorids läßt sich erzielen, indem man das 3-Benzoyloxy-acetophenon mit einem 2-3fachen molaren Überschuß von Alkylnitrit in Gegenwart von Chlorwasserstoff umsetzt. Hierbei entsteht das Hydroximsäurechlorid mit guten Ausbeuten in einer Synthesestufe aus dem eingesetzten Aceto-phenon. Diese Reaktion ist allgemein anwendbar und zur Dar-stellung weiterer C-Benzoyl-formhydroximsäurechloride be-nutzt worden. An stelle der relativ teuren Alkylnitrite auch das aus Äthanol, Natriumnitrit und verd. Mineralsäuren leicht herstellbare Äthylnitrit oder auch nitrose Gase ein-geleitet werden können. Läßt sich diese Methode auch zur Dar-stellung der C-Benzoyl-formhydroximsäurechloride in tech-nischem Maßstab mit Vorteil anwenden.

Der Bildungsmechanismus dieser Umsetzung ist nicht einheit-lich. Es wurden bei nicht vollständiger Umsetzung sowohl α-Hydroximino-acetophenone als auch α-Chlor-acetophenone iso-liert. Während ersteres im Verlaufe der weiteren Reaktion durch das in situ entstehende Nitrosylchlorid chloriert wer-den, setzen sich die intermediär gebildeten α-Hydroximino-acetophenone durch Nitrosierung zu den Hydroximsäurechloriden weiter um.

Bei der Hydrierung des [illegible] 6 atm bildet sich in 65proz. Ausbeute das 3-Benzoyloxy-α-amino-acetophenon-hydrochlorid. Die katalytische Hydrierung [illegible]-2-amino-äthanol-(1)-hydrochlorid gelingt bei 30 atm. Wegen des erforderlichen hohen Katalysatoreinsatzes ist es jedoch zweckmäßiger, die Hydrierung auf der Aminoketonstufe abzu-[illegible] in das 3-Hydroxy-α-amino-acetophenon zu überführen und dieses bei Normaldruck zum Aminoalkohol zu hydrieren.

Eine weitere Variante zur Synthese des DL-1-(3-Hydroxy-[illegible] das sich durch Ab-[illegible] oder - für Ansätze im technischen Maßstab - zweckmäßiger ausgehend von 3-Hydroxy-benzoesäure über die Stufen von 3-Acetoxy-benzoesäure und 3-Acetoxy-benzoylchlorid herge-[illegible] wasserfreien Kupfer-I-cyanid in Gegenwart eines inerten [illegible] -cyanids das billigere Kupfer-I-cyanid [illegible] werden kann, ohne daß von einem zwar reak-[illegible] teurer herstellbaren Säurebromid ausge-[illegible]

[illegible] Hydrierung [illegible] 3-Acetoxy-benzoylcyanids wird unter Nor-[illegible]druck an [illegible] Palladium-Katalysator in Gegenwart eines Gemisches aus Eisessig/Acetanhydrid durchgeführt. Unter diesen Reaktionsbedingungen wird das durch Hydrierung entstehende 3-Acetoxy-$\alpha$-amino-acetophenon in situ zum 3-Acetoxy-N-acetylamino-acetophenon acetyliert. Durch das Abfangen des Aminoketons als stabiles N-Acetyl-Derivat wird seine Benzoylierung durch noch unumgesetztes [illegible] vollständig unterbunden. Hierdurch werden [illegible], sondern auch eine Inaktivierung des Katalysators durch die bei einer Benzoylierung mit Benzoylcyanid entstehende Blausäure vermieden, so daß im Vergleich zu herkömmlichen Methoden mit relativ niedrigem [illegible] werden kann. Durch Hydrolyse bildet sich aus dem 3 Acetoxy-$\alpha$-acetylamino-acetophenon [illegible]-acetophenon-hydrochlorid, das durch Hydrierung in schwach salzsaurer Lösung an Palladium/Kohle [illegible] DL-1-(3-Hydroxy-phenyl)-2-amino-äthanol-(1)-hydrochlorid übergeht.

Eine direkte Überführung von C-Benzoyl-formhydroximsäure-chloriden in DL-1-Phenyl-2-amino-äthanole-(1) gelingt durch [illegible] in ätherischer Lösung. Da sich die C-Benzoyl-formhydroximsäurechloride in einem Reaktionsschritt aus den Acetophenonen darstellen lassen, werden die Phenyl-amino-äthanole in einer nur 2 Stufen um-[illegible] ausgehend von den Acetophenonen) zugänglich.

Wird das C-Benzoyl-formhydroximsäurechlorid sowie das O-Acetyl-C-benzoyl-formhydroximsäurechlorid in Gegenwart von Aceton an Palladium hydriert, so erfolgt keine alkylierende Hydrierung und Bildung des DL-1-Phenyl-2-isopropylamino-äthanols-(1), sondern es entsteht in etwa 90proz. Ausbeute das N-unsubstituierte DL-1-Phenyl-2-amino-äthanol-(1).
Bei dem Versuch, das Phenyl-isopropylamino-äthanol durch katalytische Reduktion des N-Isopropyl-C-benzoyl-formamidoxims oder des N-Isopropyl-O-acetyl-C-benzoyl-formamidoxims zu synthetisieren, wird das N-Isopropyl-mandelsäureamidin erhalten, welches auch durch Umsetzung des Mandelsäureimidoäthylester-hydrochlorids mit Hydroxylamin entsteht.
Das analoge Verhalten anderer Amidoxime, durch katalytische Reduktion in Amidine überzugehen, läßt darauf schließen, daß die von Lawson und Mitarbeitern durch Hydrierung von C-Benzoyl-formamidoximen synthetisierten Verbindungen, welche nicht identifiziert werden konnten, ebenfalls Amidine darstellen.

Bei der Umsetzung von N-Isopropyl-C-benzoyl-formamidoxim sowie von N-Isopropyl-O-acetyl-C-benzoyl-formamidoxim mit Lithiumaluminiumhydrid bleibt die Amidoximgruppierung intakt und es bildet sich das Mandelsäureamidoxim.

Durch Umsetzung von C-Acyl(Aroyl)-formhydroximsäurechloriden mit o-Phenylendiamin entstehen die 3-Acyl(Aroyl)-2-hydroxylamino-1,2-dihydro-chinoxaline, deren Struktur aus einer unabhängigen Zweitsynthese - Umsetzung von 2-Chlor-chinoxalinen

mit Hydroxylamin - eindeutig hervorgeht. 1-Alkyl-substituiertes o-Phenylendiamin reagiert mit C-Benzoyl-formhydroximsäurechlorid entsprechend zu den 1-Alkyl-2-hydroximino-1,2-dihydro-chinoxalinen.

Die 2-Hydroximino-1,2-dihydro-chinoxaline sind mit den 2-Hydroxylamino-chinoxalinen tautomer, jedoch zeigt ein Vergleich der UV-Spektren dieser Verbindungen mit dem Spektrum des 1-Alkyl-2-hydroximino-1.2-dihydro-chinoxalins, bei dem die Hydroximino-1.2-dihydro-Form fixiert vorliegt, das Vorhandensein des gleichen chromophoren Systems, so daß auch für die in 1-Stellung unsubstituierten Verbindungen die Hydroximino-1.2-dihydro-Struktur anzunehmen ist.

Das 2-Hydroximino-3-phenyl-1.2-dihydro-chinoxalin läßt sich auch durch Einwirkung von verdünnten Säuren oder Alkalien auf N-(o-Acetylaminophenyl)-C-benzoyl-formamidoxim, das durch Reaktion von N-Acetyl-o-phenylendiamin mit C-Benzoyl-formhydroximsäurechlorid erhalten wird, sowie auch durch Reaktion von C-Benzoyl-formhydroximsäurechlorid-oxim oder C-Benzoyl-formamidoxim mit o-Phenylendiamin herstellen.

Die Acetylierung der 2-Hydroximino-1,2-dihydro-chinoxaline mit Acetanhydrid erfolgt am stärker nukleophilen Hydroximat-Sauerstoffatom und nicht am Ringstickstoffatom des Heterocyclus. Die Struktur der hierbei entstehenden 2-(O-Acetyl-oximino)-1,2-dihydro-chinoxaline wird durch eine unabhängige Synthese - Umsetzung von O-Acetyl-C-acyl-formhydroximsäure-chloriden mit o-Phenylendiamin und Cyclisierung der als Zwischenverbindung isolierten O-Acetyl-N-(o-amino-phenyl)-

O-acyl-formamidoxime - eindeutig bestätigt.

Durch Reduktion der 2-Hydroximino-1.2-dihydro-chinoxaline gelangt man zu den 2-Amino-chinoxalinen, durch Hydrolyse der 2-Hydroximino-1.2-dihydro-chinoxaline entstehen unter Ringverengung 1.2-Dihydro-chinoxalinone (2-Hydroxy-chinoxaline).

Die von DURIO (1933) beschriebenen Ergebnisse, nach denen [illegible] von o-Phenylendiamin mit O-Acyl-formhydroximsäurechloriden bzw. deren Oximen im Molverhältnis 3 : 1 die 2-(o-Aminophenylamino)-chinoxaline gebildet werden, lassen sich nicht bestätigen.

Die durch Acylierung von O-Benzoyl-formamidoxim erhaltenen Verbindungen stellen die O-Acyl-Derivate dar. Eine weitere Methode zur Synthese von O-Acyl-C-benzoyl-formamidoximen besteht in der Umsetzung von O-Acyl-C-benzoyl-formhydroximsäurechloriden mit [illegible]

Werden O-Acyl-C-benzoyl-formamidoxime mit verdünnten Säuren erhitzt, so erfolgt eine Cyclisierung unter Wasserabspaltung; [illegible] Substituenten im O-Acylrest verstärken die Elektrophilie des Carbonyl-C-Atoms und fördern die Cyclisierungstendenz.

Durch Reaktion von O-Acyl-C-benzoyl-formamidoximen mit überschüssigen Säurechloriden bilden sich N,O-Diacyl-C-benzoyl-formamidoxime, die durch Behandlung mit ätherisch-alkoholischer Salzsäure ebenfalls in 3-Benzoyl-1.2.4-oxadiazole übergehen.

Analog zum Hydrolyseverhalten mit N,O-Diacyl-O-benzoyl-Formamidoximen mit ungleichen Acylresten läßt sich zeigen, daß hierbei kein N-Acyl-O-benzoyl-formamidoxim als Zwischenverbindung auftritt, sondern daß jeweils der N-Acylrest abgespalten wird, während die O-Acyl-gruppierung an der Cyclisierung beteiligt ist und zum Ringbestandteil des Oxadiazols wird.

Bei den Versuchen, durch Erhitzen von O-Benzoyl-formhydroxamsäurechlorid mit Säureamiden über die Stufe von N-Acyl-O-benzoyl-formamidoximen die 3-Benzoyl-1,2,4-oxadiazole darzustellen, wurden N-Acyl-N'-benzoyl-harnstoffe erhalten, die infolge einer Beckmann-Umlagerung der intermediär gebildeten 3-Acyl-5-benzoyl-formamidoxime entstehen.

Während die Nitrosierung von N-Acyl-α-amino-ketonen von der Art R-CO-CH(R)-NH-CO-R' zu N-Nitroso-Derivaten führt, werden unter analogen Reaktionsbedingungen aus N-Acyl-α-amino-ketonen mit unsubstituierter Methylengruppe 3-Acyl-1,2,4-oxadiazole erhalten, wobei als Zwischenverbindungen O,N-Diacyl-formamidoxime entstehen, die spontan unter Wasseraustritt Ringschluß erleiden. Durch Anwendung dieser Methode werden z.B. die 3-Benzoyl-1,2,4-oxadiazole aus den N-Acyl-α-amino-acetophenonen, den Zwischenprodukten der DL-1-Phenyl-2-amino-äthanole-(1), leicht zugänglich. In analoger Reaktion bilden sich aus N-Äthoxycarbonyl-α-amino-acetophenon die 3-Benzoyl-$\Delta^2$-1,2,4-oxadiazolone-(5) und aus N-Acyl-amino-aceton die 3-Acetyl-1,2,4-oxadiazole.

Die C,N-Diacyl-formamidoxime bilden sich hierbei offenbar nicht durch direkte C-Nitrosierung der N-Acyl-amino-ketone, sondern durch Isomerisierung der zunächst entstandenen N-Nitroso-N-acyl-α-amino-ketone. Voraussetzung für diese Umlagerung ist das Vorliegen einer aktiven Methylengruppe [illegible] durch den Übergang in das quasi-aromatische 1.2.4-Oxadiazol erzielt wird. Bei N-alkyl(aryl)-substituierten N-Acyl-α-amino-acetophenonen, aus denen keine N-Nitroso-Derivate entstehen können, tritt keine C-Nitrosierung auf.

Auf der Basis der Nitrosierung von N-Acyl-amino-Verbindungen mit aktivierter Methylengruppe werden weitere 1.2.4-Oxadiazole synthetisiert. Die Reaktion von N-Acyl-amino-aceto-nitrilen, [illegible] durch die benachbarte Nitrilgruppe aktiviert ist, mit [illegible] in Eisessig/Chlorwasserstoff führt zu [illegible], wobei die intermediär entstehenden Oxal-N-acyl-amidoxim-nitrile unter [illegible] Verschiebung der Nitrilgruppe cyclisieren. Dieses Verfahren ermöglicht die Synthese der bisher schwer zugänglichen 1.2.4-Oxadiazol-3-carbonsäureamide auf der Grundlage des aus Ammoniumchlorid, Kaliumcyanid und Formaldehyd billig erhältlichen Amino-acetonitrils.

N-Acyl-glycinamide reagieren unter analogen Nitrosierungsbedingungen [illegible] sind deshalb auch nicht als Zwischenverbindungen der Reaktion von N-Acyl-amino-acetonitrilen zu [illegible] anzusehen. Die als Nebenprodukte dieser Reaktion auftretenden

Oxal-2-acyl-amidrin-nitrile lassen sich wegen ihrer Instabilität nicht isolieren, jedoch kann bei der Reaktion des N-Benzoyl-amino-acetonitrils mit n-Propylnitrit in Eisessig/Äther oder Dioxan als Folgeprodukt das Oxalo-monoimido-n-propylester-N-benzoyl-amidrin-hydrochlorid erhalten werden, das sich aus dem Oxal-N-benzoyl-amidrin-nitril und dem bei der Nitrosierung entstandenen n-Propanol bildet.

3-Cyan-1.2.4-oxadiazole lassen sich in überwiegend guten Ausbeuten aus den 1.2.4-Oxadiazol-3-carbonsäureamiden durch Dehydratisierung mittels Phosphoroxychlorid erhalten. Durch Hydrolyse der 3-Cyan-1.2.4-oxadiazole mit wäßrigen Säuren erfolgt eine Verseifung unter Rückbildung der 1.2.4-Oxadiazol-3-carbonsäureamide.

Werden die Reaktionsbedingungen der Nitrosierung von N-Acyl-amino-acetonitrilen in der Weise variiert, daß man die Umsetzung mit Alkylnitrit/Chlorwasserstoff in A l k o h o l e n vornimmt, so reagieren die als Zwischenverbindungen auftretenden Oxal-N-acyl-amidrin-nitrile bevorzugt zu Oxal-monoimidoestern-N-acyl-amidrin-hydrochloriden, aus denen durch Einwirkung von Wasser unter Hydrolyse der Imidoestergruppierung und Cyclisierung die 1.2.4-Oxadiazol-3-carbonsäureester entstehen.

Aus 3-Cyan-1.2.4-oxadiazolen und Alkohol/Chlorwasserstoff bilden sich 1.2.4-Oxadiazol-3-carbonsäureimidoester-hydrochloride, deren Hydrolyse ebenfalls zu 1.2.4-Oxadiazol-3-

carbonsäureestern führt.

Nitrosäure und das aus N-Benzoyl-glycin (Hippursäure) und Acetanhydrid erhältliche Azlakton (2-Phenyl-$\Delta^2$-oxazolinon-(5)), dessen $CH_2$-Gruppe im Verhältnis zu der der Hippursäure für elektrophile Substitutionen stärker aktiviert ist, und hydrolysiert das (nicht isolierte) Hydroximino-Derivat, so bildet sich - offenbar durch Cyclisierung des gebildeten Imidsäure-N-acyl-amidoxims - in geringer Ausbeute die 5-Phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-carbonsäure. Als Hauptprodukt der Reaktion wird das N-Benzoyl-cyanamid erhalten, das durch Decarboxylierung der wenig stabilen 5-Phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-carbonsäure und nachfolgende Isomerisierung des gebildeten 5-Phenyl-1,2,4-oxadiazols entsteht.

Außer den eigenen präparativen Ergebnissen werden die in der neueren Literatur (bis November 1974) erschienenen Angaben über Eigenschaften und Darstellung von Hydroximsäurechloriden, acyclischen und cyclischen Aniderivaten, ihre Verwendung zur Synthese von heterocyclischen Verbindungen sowie Reaktionen von Hydroximsäurechloriden zu acyclischen Verbindungen, d.h. über Gebiete, von denen bisher keine umfassenden Übersichtsarbeiten vorliegen, in Form einer Monographie zusammengefaßt.

# G LITERATURVERZEICHNIS


1. ABRAZHANOVA, E. A., PRONSKII, L. F., Vop. Khim. Khim. Tekhnol., Respub. Mezhvedom. Temat. Nauch. - Tekh. Sb. 25, 36 (1972); C. A. 78, 110806 k (1973).

2. ABRAZHANOVA, E. A., PRONSKII, L. F., Zhurn. org. Khim. 9, 780 (1973).

3. ADACHI, K., J. pharmac. Soc. Jap. [Yakugakuzasshi] 77, 507 (1957).

4. ADAM, G., SCHREIBER, K., Tetrahedron [London] 22, 3591 (1966).

5. AJELLO, T., SPRIO, V., FABRA, J. Ricerca sci., Rend., Sez. B, 4, 575 (1964), Ser. 2., C. A. 62, 547b (1965).

6. AINSWORTH, C., J. heterocyclic Chem. 3, 470 (1966).

7. AINSWORTH, C., BUTING, W. E., DAVENPORT, J., CALLENDER, M. E., MCCOWEN, M. C., J. med. Chem. 10, 208 (1967).

8. ALEXANDROU, N. E., NICOLAIDES, D. N., Chim. Chronika 30, 49 (1965).

9. ALEXANDROU, N. E., NICOLAIDES, D. N., Tetrahedron Letters [London] 1966, 2497.

10. ALEXANDROU, N. E., NICOLAIDES, D. N., J. chem. Soc. [London], Sect. C 1969, 2319.

11. ALEXANDROU, N. E., NICOLAIDES, D. N., Org. Magn. Resonance 4, 229 (1972); ebenda 4, 591 (1972).

11a. D' ALÒ, G., GRÜNANGER, P., Farmaco [Pavia], Ediz. sci., 21, 346 (1966).

12. ALTSHULER, R. A., MASHKOVSKII, M. D., Khim. Farm. Zhurn. 6, 20 (1972).

13. D'AMICO, A., BERTOLINI, L., Chim. e Ind. [Milano] 38, 93 (1956).

14. ANDREWES, C. H., KING, H., WALKER, J., Proc. Roy. Soc. [London], Ser. B., 133, 20 (1946).

15. ARBASINO, L., GRÜNANGER, P., Chim. e Ind. [Milano] 45, 1238 (1963).

16. ARBASINO, L., GRÜNANGER, P., Lincei Rend. Sci., fis., mat. et nat., 34, 532 (1963).

17. ARBASINO, L., GRÜNANGER, P., Ricerca sci. Rend., Sez. A, 7, 561 (1964), C. A. 63, 6985 (1965).

18. ARMAND, J., Bull. Soc. chim. France 1966, 882.

19. ARMAND, J., GUETTE, J., VALENTINI, F., C. R. hebd. Séances Acad. Sci., Sér. C, 263, 1388 (1966).

20. ARMAND, J., MINVIELLE, R. M., ebenda 263, 2512 (1966).

21. ARMAND, J., SOUCHAY, P., VALENTINI, F., Bull. Soc. chim. France 1968, 4585.

22. AUWERS, K., MEYER, V., Ber. dtsch. chem. Ges. 21, 784, 804 (1888).

23. AUWERS, K., MEYER, V., ebenda 22, 705, 716 (1889).

24. AVOGADRO, L., TAVOLA, G., Gazz. chim. ital. 55, 323 (1925).

25. AVOGADRO, L., VIANELLO, A., ebenda 56, 728 (1926).

26. AXENROD, T., MILNE, G. W. A., Tetrahedron Letters [London] 1967, 4443.

26a. AZERBAEV, I. N., POPLAVSKAYA, I. A., SHAPIROVA, R. G., KHALIKOVA, S. T., Izv. Akad. Nauk Kaz. SSR, Ser. Khim. 23, 59 (1973); C. A. 79, 146082 f (1973).

27. Badische Anilin u. Soda-Fabrik, F. P. 1571902, C. A. 77, 62855 f (1972).

28. BAILEY, D. M., DeGRAZIA, C. G., LAPE, H. E., FRERING, R., FORT, D., SKULAN, T., J. med. Chem. 16, 151 (1973).

29. BAILO, G., CARAMELLA, P., CELLERINO, G., INVERNIZZI, A. G., GRÜNANGER, P., Gazz. chim. ital. 103, 47 (1973).

30. BAKER, J., Acta chem. scand. 22, 1333 (1968).

31. BANOCHETTI, T., ALBAGNA, A., Rend. Ist. lombardo sci. Lettere 91, 30 (1957).

32. BANOCHETTI, T., ALBAGNA, A., ebenda, 91, 481 (1957).

33. BANOCHETTI, T., ALBAGNA, A., Atti Accad. naz. Lincei, Rend., Cl. Sci. fisiche, mat. natur., 24, 161 (1958).

34. BARBAGLIA, G. A., Ber. dtsch. chem. Ges. 6, 320 (1873).

35. BARBARO, G., BATTAGLIA, A., DONDONI, A., Boll. sci. Fac. Chim. ind. Bologna 27, 149 (1969).

36. BARBARO, G., BATTAGLIA, A., DONDONI, A., J. chem. Soc. [London], Sect. B, 1970, 588.

37. BARBER, H. J., SELF, A. D. H., U.S.P. 2 375 661 (1945), C. A. 39, 3544 (1945).

38. BARBULESCU, N., GRÜNANGER, P., LANGELLA, M. R., QUILICO, A., Tetrahedron Letters [London] 1961, 89.

39. BAROT, N. R., SELVIDGE, J. A., J. chem. Soc. Perkin I, 1972, 1009.

40. BAROT, N. R., SELVIDGE, J. A., ebenda, 1973, 606.

41. BARRANS, J., Ann. Fac. Sci. Univ. Toulouse, Sci. math. sci. physiques [4], 25, 7 (1963).

42. BARRANS, J., C. R. hebd. Séances Acad. Sci., 258, 6185 (1964).

43. BARRANS, J., MATHIS-NOEL, R., MATHIS, F., ebenda 245, 419 (1957).

44. BARRASSIN, J., ARMAND, J., LUMBROSO, H., Bull. Soc. chim. France 1969, 3409.

45. BAST, K., CHRISTL, M., HUISGEN, R., MACK, W., Chem. Ber. 105, 2825 (1972).

46. BAST, K., CHRISTL, M., HUISGEN, R., MACK, W., ebenda 105, 2841 (1972).

47. BAST, K., CHRISTL, M., HUISGEN, R., MACK, W., SUSTMANN, R., ebenda 106, 3258 (1973).

48. BATEMAN, J. H., U.S.P. 3 681 299 (1970), C. A. 77, 127709 h (1972).

49. BATTAGLIA, A.; DONDONI, A., Ricerca sci. 38, 201 (1968), C. A. 69, 67277 p (1968).

50. BATTAGLIA, A.; DONDONI, A.; J. chem. Soc. [London], Perkin II, 1972, 1911.

51. BATTAGLIA, A.; DONDONI, A.; EXNER, O.; ebenda 1972, 1911.

52. BAUMGARTEN, H. E., ANDERSON, C. H., J. Amer. chem. Soc. 83, 399 (1961).

53. BECK, L., FELDL, K., Angew. Chem. 78, 745 (1966).

54. BECKER, H. G. O., GÖRMAR, G., TIMPE, H.-J., J. prakt. Chem. 312, 610 (1970).

55. BECKHAM, L. J., FESSLER, W. A., KISE, M. A., Chem. Reviews 48, 319 (1951).

56. BECKMANN, E., SANDEL, K. Liebigs Ann. Chem. 296, 279 (1897).

57. BEHR, L. C. in "The Chemistry of Heterocyclic Compounds" (Ed. R. H. WILEY), Vol. 17, p. 235 - 319, Interscience Publishers, New York 1962.

58. BEHREND, R., SCHMITZ, J., Liebigs Ann. Chem. 277, 313, 316 (1893).

59. BEHREND, R., TRYLLER, H., ebenda 283, 224 (1894).

60. BELL, C. L., NAMBURY, C. N. V., BAUER, L., J. org. Chemistry 29, 2873 (1964).

61. BELLINA, R. F., D. Offenl. S. 2 135 251 (1972), C. A. 76, 85423 g (1972).

62. BELTRAME, P., COMOTTI, A., VEGLIO, C., Chem. Commun. 1967, 996.

63. BELTRAME, P., VEGLIO, C., SIMONETTA, M., J. chem. Soc. [London], Sect. B, 1967, 867.

64. BELŹLECKI, C., HINTZE, B., KWIATKOWSKA, S., Chem. Commun. 1970, 806.

65. BENN, L. H., Canad. J. Chem. 42, 2393 (1964).

66. BENN, L. H., ebenda 43, 1 (1965).

67. BERNDT, E. W., U.S.P. 3 260 720 (1966), C. A. 65, 12216 c (1966).

68. BERTIN, D., PERRONNET, J., D. Offenl. S. 2 108 136 (1971), C. A. 78, 58594 x (1973); BERTIN, D., CHANAND, D., GIRAUD, P., HOSTE, J., NOTILLON, J., ATIP 27, 157 (1973), C. A. 80, 23056 p (1974).

69. BESTMANN, H. J., KUNSTMANN, K., Chem. Ber. 102, 1816 (1969).

70. BETTINETTI, G. P., zitiert in C. GRUNDMANN, Synthesis 1970, 344.

71. BETTINETTI, G. P., FRASCHINI, C., Gazz. chim. ital. 100, 403 (1970).

72. BEYER, , J. prakt. Chem. [2] 31, 387 ( ).

73. BIANCHI, G., DE MICHELI, C., GANDOLFI, R., J. chem. Soc. [London], Perkin I, 1972, 1711.

74. BIANCHI, G., FRATI, ..., Gazz. chim. ital. 96, 562 (1966).

75. BIANCHI, G., GALLI, A., GANDOLFI, R., ebenda 98, 331 (1968).

76. BIANCHI, G., GANDOLFI, R., GRÜNANGER, P., J. heterocyclic Chem. 5, 48 (1968).

77. BIANCHI, G., GANDOLFI, R., VITA-FINZI, P., zitiert in Lit. 281, S. 103.

78. BIANCHI, G., GRÜNANGER, P., Chim. e Ind. [Milano] 46, 425 (1964).

79. BIANCHI, G., GRÜNANGER, P., ebenda 46, 1187 (1964).

80. BIANCHETTI, G., POCAR, D., DALLA CROCE, P., Gazz. chim. ital. 93, 1714 (1963).

81. BIANCHETTI, G., POCAR, D., DALLA CROCE, P., Gazz. chim. ital. 93, 1726 (1963).

82. BIANCHETTI, G., POCAR, D., DALLA CROCE, P., VIGEVANI, A., Chem. Ber. 98, 1715 (1965).

83. BIEDERMANN, J., Ber. dtsch. chem. Ges. 22, 2967 (1889).

84. BIRCKENBACH, L., SCHMINKE, K., Liebigs Ann. Chem. 512, 45 (1934).

85. BLACKWOOD, J. A., GLADYS, G. L., LOETTING, K. L., PATRARKA, A. E., RUSH, J. E., J. Amer. chem. Soc. 90, 509 (1968).

86. BOBERG, F., KNOOP, J., Liebigs Ann. Chem. 708, 148 (1967).

87. BORTHWICK, A. D., FOXTON, M. W., GRAY, B. V., GREGORY, G. J., SEALE, P. [illegible], WARBURTON, W. K., J. chem. Soc. [London], Perkin I, 1973, 2769.

88. BOTTA, A., D. Offenl. S. 2 145 513 (1973), C. A. 78, 147972 n (1973).

89. BOTTEGHI, C., GUSTTI, E., CECCARELLI, G., LARDICCI, L., Gazz. chim. ital. 102, 945 (1972).

90. BOYD, W. J., J. Soc. Chem. Ind. 44, 222 (1925).

91. BOYER, J. H. in "Heterocyclic Compounds" (Ed. R. C. ELDERFIELD), vol. 7, p. 464, J. Wiley and Sons, New York 1961.

92. BOYER, J. H., FRINTS, J. A., J. org. Chemistry 35, 2449 (1970).

93. BRACHWITZ, H., Z. Chem. 6, 313 (1966).

94. BRACHWITZ, H., ebenda 7, 154 (1967).

95. BRACHWITZ, H., D.P. (DDR) 64 968 (1968), C. A. 71, 81423 f (1969).

96. BRACHWITZ, H., in Sadtler Standard Spektra, Nr. 34 122 - 34 128, Sadtler Research Laboratories, Inc., Philadelphia 1968.

97. BRACHWITZ, H., in Sadtler NMR Spectra, Nr. 5588 M - 5594 M, Sadtler Research Laboratories, Inc., Philadelphia 1968.

98. BRACHWITZ, H., J. prakt. Chem. 311, 661 (1969).

99. BRACHWITZ, H., ebenda 312, 1023 (1970).

100. BRACHWITZ, H., D.P. (DDR) 73 038 (1970), C. A. 74, 53 806 b (1971); F.P. 1 953 742, C. A. 76, 113225 q (1972).

101. BRACHWITZ, H., D.P. (DDR) 80 217 (1971), C. A. 76, 34262 (1972).

102. BRACHWITZ, H., D.P. (DDR) 85 778 (1971), C. A.

103. BRACHWITZ, H., J. prakt. Chem. 313, 667 (1971).

104. BRACHWITZ, H., Z. Chem. 12, 130 (1972).

105. BRACHWITZ, H., D.P. (DDR) 87 577 (1972), C.A. 77, 114412 f (1972).

106. BRACHWITZ, H., J. prakt. Chem. 314, 447 (1972).

107. BRACHWITZ, H., ebenda 314, 455 (1972).

108. BRACHWITZ, H., Z. Chem. 14, 268 (1974).

109. BRACHWITZ, H., JOKISCH, H., D.P. (DDR) 53 056 (1967), C. A. 67, 90534 n (1967).

110. BRACHWITZ, H., JOKISCH, H., WERNER, K., unveröffentlichte Ergebnisse.

111. BRACHWITZ, H., WERNER, K., D.P. (DDR) 50 624 (1966), C. A. 67, 32475 h (1967).

112. BRACHWITZ, H., WERNER, K., D.P. (DDR) 64 276 (1968), C. A. 71, 30610 c (1969).

113. BRACHWITZ, H., WERNER, K., D.P. (DDR) 65 929 (1969), C. A. 71, 123965 s (1969).

114. BRÄUNLICH, H., Pharmazie 22, 167 (1967).

115. BRAUER, L., Meded. vlaamse chem. Veren. 29, 56 (1967).

116. BRAUN, J., SCHWARZ, H., Ber. dtsch. chem. Ges. 36, 3360 (1903).

117. BREITSCHNEIDER, H., KÖNIGAMI, H., Mh. Chem. 84, 83 (1953).

118. BRETSCHNEIDER, H., HÜPFAUF, H., ebenda 84, 1021 (1953).

119. BREUER, H., U.S.P. 3 557 099 (1971), C. A. 75, 20418, (1971).

119a. BREUER, H., SCHULZE, K., DOS 2 147 907; C. A. 76, 99680 (1972).

120. BRIDDLE, H., Liebigs Ann. Chem. 310, 11 (1900).

121. BROTZU, G., SCALAS, A. M. T., PELLETTI, R. F., ESPOSITO, G., Gazz. chim. ital. 131, 166 (1972).

122. BROWN, D. M., COE, P. F., GRIMM, D. P. L., J. chem. Soc. [London], Sect. C, 1971, 867.

123. BROWN, H. C., MEIZEL, C. R., J. org. Chemistry 30, 3734 (1965).

124. BUDEŠINSKY, Z., PROTIVA, M., Synthetische Arzneimittel, Akademie-Verlag Berlin, 1961, S. 9.

125. BUDOVSKY, E. I., SVERDLOV, E. D., SPASOKUKOTSKAJA, T. N., Biochim. biophys. Acta [Amsterdam], 287, 195 (1972).

126. BUEDING, E., KÁJUIRA, C., KOUTIAN, S., ROSE, G., J. Pharmakol. exp. Therapeut. 178, 402 (1971).

127. BURAKEVICH, J. V., BUTLER, R. S., VOLPP, G. P., J. org. Chemistry 37, 593 (1972).

128. BURGESS, E. M., LAVANISH, J. M., Tetrahedron Letters [London] 1964, 1221.

129. BURK, E. H., CARLOS, D. D., J. heterocyclic Chem. 7, 177 (1970).

130. BUSCH, M., J. prakt. Chem. 93, 352 (1916).

131. BUU-HOI, N., MESCH, H., KUONG, N., THANG, K., Experientia [Basel] 10, 169 (1954).

132. BUYLE, R., Helv. chim. Acta 47, 2444 (1964).

133. BUYLE, R., ebenda 49, 1425 (1966).

134. BUYLE, R., ELOY, F., LEMAIRE, R., ebenda 46, 1073 (1963).

135. CAHN, R. S., INGOLD, C., PRELOG, V., Angew. Chem. 78, 413 (1966).

136. CARACELLA, P., BIANCHERDI, P., Tetrahedron Letters [London] 26, 5773 (1970).

137. CARACELLA, P., VITA-FINZI, P., Chim. e Ind. [Milano] 48, 963 (1966).

138. CARAPON, J., HILLION, B., BOUNIER, J. L., Tetrahedron Letters [London] 1970, 4905.

139. CARTER, H. E. in "Organic Reactions" (Ed. R. ADAMS), vol. 3, p. 198, John Wiley and Sons, Inc., New York 1946.

140. CASNATI, G., RICCA, A., Tetrahedron Letters [London] 1967, 327.

141. CASNATI, G., GUILICO, A., RICCA, A., VITA-FINZI, P., Gazz. chim. ital. 96, 1064 (1966).

142. CASNATI, G., GUILICO, A., RICCA, A., VITA-FINZI, P., ebenda 96, 1073 (1966).

143. CAVALLINI, D., BELLAMI, P., LANCINI, G., J. heterocyclic Chem. 10, 357 (1973).

144. CHANG, L. S., MAKUSZKO, A. J., J. org. Chemistry 28, 2260 (1963).

145. CHANG, P. K., J. med. Chem. 8, 884 (1965).

146. CHATTAWAY, G. W. H., J. chem. Soc. [London] 1958, 108.

147. CHATTAWAY, G. W. H. in "Advances in heterocyclic Chemistry" (Ed. A. R. KATRITZKY, A. J. BOULTON, J. M. LAGOWSKI), vol. 2, p. 203, Academic Press, New York 1963.

148. CHIANG, Y. H., J. org. Chemistry 36, 2146 (1971).

149. CHISTOKLETOV, V. N., ZHOSHCHENKO, A. T., PETROV, A. A., Zh. obshchei khim. 33, 2555 (1963).

150. CHOW, Y. L., Tetrahedron Letters 1964, 2333.

151. CHOW, Y. L., Canad. J. Chem. 45, 53 (1967).

152. CHRISTL, M., Dissertation München 1969.

153. CHRISTL, M., MISSEM, R., Tetrahedron Letters [London] 1968, 5209.

153a. CLAISSE, J. A., FOXTON, M. W., GREGSON, G. I., SHEPPARD, A. N., TILEY, M. P., WAREHINTON, W. K., WILSON, H. J., J. chem. Soc. [London], Perkin I, 1973, 2241.

154. CLAISEN, L., CLAPARÈDE, O., Liebigs Ann. Chem. 274, 95 (1893).

155. CLARKE, K., J. chem. Soc. [London] 1954, 4251.

156. COPE, A., HANCOCK, E., J. Amer. chem. Soc. 64, 1503 (1942).

157. COREY, E. J., CHAYKOVSKY, M., J. Amer. chem. Soc. 86, 1639 (1964); ebenda 87, 1345 (1965).

158. DONSICO CONA, A., GRÜNANGER, P., VERONESI, G., Tetrahedron Letters [London] 1966, 2911.

159. COTTER, J. L., KNIGHT, G. J., Chem. Commun. 11, 336 (1966).

160. COVIELLO, D. A., J. pharmac. Sci. 53, 971 (1964).

161. COVIELLO, D. A., DVORIN, L. L., GREENBERG, B., J. med. Chem. 15, 94 (1972).

162. COLES, G. R., LEDWITH, A., Quart. Rev. (Chem. Soc., London) 24, 119 (1970).

163. COX, J. M., ELVIDGE, J. A., JONES, D. E. M., J. chem. Soc. [London] 1964, 1423.

164. CRISWELL, R. L., LAURER, H. E., STRAUSS, F., BROWN, G. B., J. org. Chemistry 30, 408 (1965).

165. CROVETTI, A. J., von LESCH, A. M., THILL, D. J., J. heterocyclic Chem. 9, 435 (1972).

166. CURTIUS, Th., Ber. dtsch. chem. Ges. 31, 2490 (1898).

167. CUSMANO, G., DIDONNA, G., Gazz. chim. ital. 85, 258 (1955).

168. CUSIMANO, S., RUGGIA, M., ebenda 85, 1329 (1955).

169. CUSIMANO, S., RUGGIA, M., ebenda 85, 1339 (1955).

170. CUSIMANO, S., RUGGIA, M., ebenda 85, 1686 (1955).

171. CUSIMANO, S., RUGGIA, M., ebenda 86, 187 (1956).

172. CUSIMANO, S., RUGGIA, M., ebenda 88, 463 (1958).

173. DAEHNER, H. U., Helv. chim. Acta 47, 33 (1964).

174. DAEHNER, H. U., DRUEY, J., ebenda 45, 2426 (1962).

175. DANK, M., FAVRE, R., LERESCH, J. P., ebenda 56, 457 (1973).

176. DAL PIAZ, V., RENZI, G., Chim. e Ind. [Milano] 48, 759 (1966).

177. DAL PIAZ, V., RENZI, G., Gazz. chim. ital. 98, 667 (1968).

178. DANIEWSKI, A. R., URBAŃSKI, T., Roszniki Chem. (Ann. Soc. chim. Polonorum) 42, 289 (1968).

179. DANDEGAONKA, S. H., MEHTA, C. K., J. med. Chem. 8, 884 (1965).

180. DAVIES, J. H., DAVIS, R. H., KIRBY, P., J. chem. Soc. [London], Sect. C, 1968, 431.

181. DELÉPINE, M., C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 120, 50 (1895).

182. DENARLO, F., J. chem. Soc. [London], Perkin I, 1974, 1951.

183. DESILORI, G., GRUMINGER, P., Gazz. chim. ital. 97, 25 (1967).

184. DICKORÉ, K., WEGLER, R., Angew. Chem. 78, 1023 (1966).

185. DIELS, O., FILLOL, A., Ber. Dtsh. chem. Ges. 41, 1893 (1901).

185a. DIELS, O., WAGNER, E., Ber. dtsch. chem. Ges. 45, 873 (1912).

186. DONDONI, L., MANGINI, A., GHERSETTI, L., Tetrahedron Letters [London] 1966, 4789.

187. DONDONI, A., TADDI, F., Boll. sci. Fac. ind. Bologna 25, 155 (1967).

188. DORNOW, A., FISCHER, K., Chem. Ber. 99, 68 (1966).

189. DORNOW, A., FISCHER, K., ebenda 99, 72 (1966).

190. DORNOW, A., SASSENBERG, U., Liebigs Ann. Chem. 594, 185 (1955).

191. DOYLE, F. P., HANSON, J. C., LONG, A. A.W., NAYLER, J. H. C., STOVE, E. D., J. chem. Soc. [London] 1963, 5230.

192. DURDEN, J. A. jr., HEYWOOD, D. L., J. org. Chemistry 30, 4359 (1965).

193. DURDEN, J. A. jr., HEYWOOD, D. L., ebenda 36, 1326 (1971).

194. DURIO, E., Gazz. chim. ital. 63, 747 (1933).

195. DYATKIN, B. L., GEVORKIAN, A. A., KNUNIANTS, I. L., Zh. obshch. khim. 36, 1325 (1966).

196. EICHENBAUM, G., Ber. dtsch. chem. Ges. 22, 2973 (1889).

197. ELLINGSFELD, M., OBERFELDER, M., WEIDINGER, H., Angew. Chem. 72, 840 (1960).

198. ELOY, F., J. org. Chemistry 26, 952 (1961).

199. ELOY, F., Helv. chim. Acta 48, 380 (1965).

200. ELOY, F. Fortschr. chem. Forsch. 4, 807, 813 (1965).

201. ELOY, F., DERIEMAEKER, A., Bull. Soc. chim. belges 78, 41 (1969).

202. Eloy, F., LENAERS, R., Chem. Reviews 62, 155 (1962).

203. ELOY, F., LENAERS, R., Bull. Soc. chim. belges 72, 91 (1963).

204. ELOY, F., LENAERS, R., ebenda 72, 719 (1963).

205. ELOY, F., LENAERS, R., ebenda 74, 129 (1965).

206. ELOY, F., LENAERS, R., Helv. chim. Acta 49, 1430 (1966).

207. ELOY, F., LENAERS, R., BUYLE, R., Bull. Soc. chim. belges 73, 518 (1964).

208. ELOY, F., LENAERS, R., MOUSSEBOIS, C., Helv. chim. Acta 45, 437, 446 (1962).

208a. ELOY, F., LENAERS, R., MOUSSEBOIS, C., Chem. and Ind. 1961, 292.

209. ELOY, F., OVERSTRAETEN, van, A., Bull. Soc. chim. belges 76, 63 (1967).

210. ELOY, F., OVERSTRAETEN, van, A., Chem. Thér. 1969, 49.

211. ELVIDGE, J. A., LINSTEAD, R. P., J. chem. Soc. [London] 1952, 5000.

212. ENGBERTS, J. B. F. N., ENGBERSEN, J. F. J., Synthetic Commun. 1, 121 (1971).

213. ENGELHARDT, A., SCHULMANN, H. J., Arzneimittel-Forsch. 3, 205 (1953).

214. ENGELHARDT, A., CROSSLEY, F., SPRAGUE, J., J. Amer. chem. Soc. 72, 2718 (1950).

215. ENGLERT, G., Z. Naturforsch. 16 b, 413 (1961).

216. ERICHOMOVITCH, L., CHUBB, F. L., Can. J. Chem. 44, 2095 (1966).

217. ETTLINGER, M. G., DATEO, G. P. jr., G. P., U.S.A. 3 146 227 (1964), C. A. 62, 6550 (1964).

218. EXNER, O., Chem. Listy 50, 779 (1956).

219. EXNER, O., Collect. czechoslov. chem. Commun. 30, 652 (1965).

220. EXNER, O., DAHN, H., MÜLLER, P., Canad. J. Chem. 46, 1873 (1968).

221. EXNER, O., JEHLIČKA, V., REISER, A., Collect. czechoslov. chem. Commun. 24, 3207 (1959).

221a. EXNER, O., JEHLIČKA, V., DONDONI, A., BOICELLI, A. C., J. chem. Soc. [London], Perkin II, 1974, 567.

222. FABBRINI, L., DECARLO, F., Chim. e Ind. [Milano] 45, 242 (1963).

223. FABBRINI, L., SPERONI, G., ebenda 43, 807 (1961).

224. FERRARI, G., TUS, A., PARINI, C., SPORTOLETTI, G., VECCHIO, G., Tetrahedron Letters [London] 28, 2461 (1972).

225. FERRATI, F., POCAR, D., BIANCHETTI, G., Gazz. chim. ital. 97, 109 (1967).

226. FIGUERAS, J., J. org. Chemistry 31, 803 (1966).

227. FINDEISEN, K., WAGNER, K., HOLTSCHMIDT, H., Synthesis 1972, 599; D. Offenl. S. 2 054 342 (1972), C. A. 77, 48471 x (1972).

228. FIRESTONE, R. A., J. org. Chemistry 33, 2285 (1968).

229. FIRESTONE, R. A., J. chem. Soc. [London], Sect. A, 1970, 1570.

230. FISCHER, K., Dissertation Hannover 1965.

231. FORSTER, M. O., J. chem. Soc. [London] 95, 184 (1909).

232. FOUCAUD, A., [illegible], C., Bull. Soc. chim. France 1966, 955.

233. FRANZEN, V., Liebigs Ann. Chem. 602, 199 (1957).

234. FROYEN, P., Acta chem. scand. 27, 141 (1973).

234a. FUCHIGAMI, T., ODO, K., Chem. Lett. 1974, 1139.

235. FUJII, T., ITAYA, T., MOHRI, K., SAITO, T., Chem. Commun. 1973, 917.

236. FUJII, T., WU, C. C., ITAYA, T., Chem. Pharmac. Bull. [Tokyo] 21, 1835 (1973).

237. FUJITA, T., FUJII, T., IDE, A., J. pharmaceut. Soc. Japan Yakugakuzasshi 84, 1061 (1964).

238. FUSCO, R., FUSARTE, C., Gazz. chim. ital. 68, 665 (1938).

239. GABRIEL, S., KOPPE, M., Ber. dtsch. chem. Ges. 19, 1145 (1886).

240. GAGNEUX, A. R., MEIER, R., Helv. chim. Acta 53, 1883 (1970).

241. GARET, F., Ber. dtsch. chem. Ges. 24, 3426 (1891).

242. GAUDIANO, G., RICCA, A., Gazz. chim. ital. 89, 587 (1959).

243. GAUDIANO, G., RICCA, A., MERLINI, L., ebenda 89, 2466 (1959).

244. GAUDIANO, G., QUILICO, A., RICCA, A., Tetrahedron [London] 7, 24 (1959).

245. GEICO, N. A., PARTIS, R. A., ALPER, H., J. org. Chemistry 38, 4365 (1973).

246. GIAMMANCO, L., INVIDIATA, F. P., Ann. Chimica 61, 36 (1971).

247. GIMER-BORONAT, A., J. heterocyclic Chem. 8, 651 (1971).

248. GIMER-BORONAT, A., BENDICH, A., J. Amer. chem. Soc. 80, 3922 (1958).

249. GIMER-BORONAT, A., O'BRIANT, S., BURCHENAL, J. H., BENDICH, A., Biochemistry 5, 3057 (1966).

250. GIMER-BORONAT, A., BURCHENAL, J. H., J. med. Chem. 14, 816 (1971).

251. GIMER-BORONAT, A., MERCK, L., BENDICH, A., ebenda 9, 143 (1966).

252. GIMER-BORONAT, A., KANOS, C., BURCHENAL, J. H., DOLLINGER, L., BENDICH, A., ebenda 11, 52 (1968).

253. GINZBURG, V. A., KRIVEZHEVSKAYA, N. P., RODIONOVA, N. P., DUBOV, S. S., LUKYANOV, S. P., YANUBOVICH, A. Ya., Zh. obshch. khim. 30, 2406 (1060).

254. GLATZ, L., J. prakt. Chem. 2 , 1, 142 (1870).

255. GOLT, H. C., QUINN, J. E., RAFTESSON, H., U.S.P. 2 851 489 (1955), C. A. 53, 3069 c (1959).

255a. GOLL, A. E., GUPTA, V. D., J. organometal. Chem. 77, 183 (1974).

256. GONÇALVES, H.,C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 264, 1206 (1967).

257. GONÇALVES, H, Thesen, Fac. Sci., Toulouse 1968.

258. GONÇALVES, H., BOI, M., BARRAIS, J., FOULCHER, C., C. R. hebd. Séances Acad. Sci., Sér. C, 274, 1711 (1972).

259. GONÇALVES, H., BOI, M., BARRAIS, J., FOULCHER, C., ebenda 274, 1750 (1972).

260. GONÇALVES, H., FOULCHER, C., ebenda 264, 1320 (1967).

261. GONÇALVES, H., FOULCHER, C., MATHIS, F., Bull. Soc. chim. France 1970, 2615.

262. GONÇALVES, H., MATHIS, F., C. R. hebd. Séances Acad. Sci., 258, 3056 (1964).

263. GONÇALVES, H., MATHIS, F., ebenda 259, 1819 (1964).

264. GONÇALVES, H., MATHIS, F., BARRAIS, J., Bull. Soc. chim. France 1967, 2321.

265. GONÇALVES, H., MATHIS, F., FOULCHER, C., ebenda 1972, 2396.

266. GONÇALVES, H., SECCHES, L., ebenda 1970, 2589.

267. GOVINDACHARI, R. R., NAGARAJAN, K., RAJAPPA, R., ARMEMAN, A. S., IYER, V. S., Tetrahedron [London] 22, 3357 (1966).

268. GOVINDACHARI, T. R., RAJAPPA, S., AKERMAN, A. S., IYER, V. S., ebenda 23, 4811 (1967).

269. GRAMITTARI, F., Gazz. chim. ital. 65, 102 (1935).

270. GRAMBAL, F., ŠEVČÍK, J., HOLLAN, J., Chem. Zvesti 26, 133 (1972).

271. GRESHNIUK, A. D., CHOMATOV, M., CHERVANIK, I. P., Zh. obshch. khim. 32, 2654 (1962).

272. GREGORY, G. J., SMALL, W. P., WARBURTON, W. K., WILSON, H. J., J. chem. Soc., Perkin I, 1973, 47.

273. GROSS, F., Ber. dtsch. chem. Ges. 18, 1074, 2477 (1885).

273a. GROSS, H., HEID, P., J. prakt. Chem. 316, 434 (1974).

274. GRÜNANGER, P., LANGELLA, M. R., Atti Accad. Naz. Lincei Rend. Cl. Sci. fisiche, mat. natur. [8], 36, 387 (1964).

275. GRÜNANGER, P., VITA-FINZI, P., Rend. Accad. Naz. Lincei 31, 277 (1961).

276. GRUNDMANN, C., Angew. Chem. 75, 450 (1963).

277. GRUNDMANN, C., in HOUBEN-WEIL, Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl., Bd. 10/3, S. 837, G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1965.

278. GRUNDMANN, C., J. org. Chemistry 30, 2809 (1965).

279. GRUNDMANN, C., Fortschr. chem. Forsch. 7, 62 (1966/67).

280. GRUNDMANN, C., Synthesis 1970, 344.

281. GRUNDMANN, C., GRÜNANGER, P., The Nitrile Oxides, Springer, New York - Heidelberg 1971.

282. GRUNDMANN, C., DATTA, S. K., J. org. Chemistry 34, 2016 (1969).

283. GRUNDMANN, C., DEAN, J. M., Angew. Chem. 76, 682 (1964).

284. GRUNDMANN, C., DEAN, J. M., J. org. Chemistry 30, 2809 (1965).

285. GRUNDMANN, C., DEAN, J. M., ebenda 34, 2016 (1969).

286. GRUNDMANN, C., FROMHOLD, H.-D., ebenda 30, 2071 (1965).

287. GRUNDMANN, C., FROMHOLD, H.-D., ebenda 31, 157 (1966).

288. GRUNDMANN, C., FROMHOLD, H.-D., ebenda 31, 4235 (1966).

289. GRUNDMANN, C., FROMHOLD, H.-D., FLORI, K., DATTA, S.K., ebenda 33, 1464 (1968).

290. GRUNDMANN, C., ROCHUS, P., BOAL, J. R., LIEBIGS Ann. Chem. 761, 162 (1972).

291. GRUNDMANN, C., MINI, V., DEAN, J. L., FROLLMD, H.-D., ebenda 687, 191 (1965).

292. GRUNDMANN, C., OSMANSKI, F. S., ebenda 1973, 898.

293. GRUNDMANN, C., RICHTER, R., J. org. Chemistry 32, 2308 (1967).

294. GRUNDMANN, C., RICHTER, R., ebenda 33, 476 (1968).

295. GRUNDMANN, C., RICHTER, R., Tetrahedron Letters [London] 1968, 983.

296. GRUSKIEWICZ-TROCHIMOWSKI, E., DYLONSKI, K., SCHMIDT, E., Bull. Soc. chim. France 1948, 597.

297. GUETTÉ, J. P., ARMAND, J., LACOMBE, L., C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 264, 1509 (1967).

298. HACH, V., KVITA, V., KOLINSKY, J., Z. Chem. 4, 460 (1964).

299. HÄFNER, H., Dissertation Stuttgart 1970.

300. HAILER, Z., HARPENSAD, L., SHEARING, D. J., Tetrahedron Letters [London] 1970, 2101.

301. HANKOVSKY, L., KARONI, A., Arzneimittel-Forsch. 16, 622 (1966).

302. HANTZSCH, A., Ber. dtsch. chem. Ges. 25, 708 (1892).

303. HANTZSCH, A., KALB, L., ebenda 32, 3127 (1899).

304. HARRISON, J. G., LONG, A. G., HAILER, J. H. C., STOVE, E. R., J. chem. Soc. [London] 1965, 5976.

305. HARSÁNYI, K., Abstracts: 4. Intern. Congress of Heterocyclic Chemistry, Salt Lake City, Utah, U.S.A., 1973, p. 197: J. heterocyclic Chem. 10, 957 (1973).

306. HARSÁNYI, K., ebenda, S. 199.

307. HARSÁNYI, K., GÖRÖCZI, C., HORVATH, G., KONDOVITS, D., Chem. Ber. 105, 805 (1972).

308. HARSÁNYI, L., GÖNCZI, C., KORBONITS, D., Liebigs Ann. Chem. 1973, 190.

309. HARSÁNYI, L., GÖNCZI, C., KORBONITS, D., TAMÁS, J., Chem. Ber. 105, 813 (1972).

310. HARSÁNYI, K., KISS, P., KORBONITS, S., KALYATA, I. N., Arzneimittel-Forsch. 16, 613(1966).

311. HARSÁNYI, K., KISS, P., KORBONITS, S., KALYATA, I., Takacs, K., Ung. P. 152 381 (1965), C. 139, 25, 304 Nr. 2756 (1968).

311a. HARSÁNYI, L., TAMÁS, K., HORVATH, K., Chem. Ber. 107, 2563 (1974).

312. HARTUNG, W. H., MATTOCKS, A. R., ELLIN, R. I., J. Pharmac. Sci. 53, 550 (1964).

313. HAYASHI, K., HIGASHINO, T., TOMISAWA, S., J. pharmac. Soc. Japan (Yakugukuzasshi) 87, 578 (1967).

314. HEATH, R. L., ROSE, J. D., J. chem. Soc. [London] 1947, 1485.

315. HEILBRON, N. D., CHUN, L. C., Tetrahedron Letters [London] 1971, 1439.

316. HEILBRON, N. D., CHUN, L. C., J. Pharmac. Sci. 62, 496 (1973).

317. HELLMANN, H., PIECHOTA, H., SCHWIEBSCH, W., Chem. Ber. 94, 757 (1961).

318. HENDRIX, W. T., COWHERD, F. G., ROSENBERG, von, L. J., Chem. Commun. 1968, 97.

319. HENECKA, H., in HOUBEN-WEYL, Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl., Bd. 8, S. 499, G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1952.

320. HENECKA, H., KURTZ, P., in HOUBEN-WEYL, Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl., Bd. 8, S. 647, G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1952.

321. HENRY, L., Bull. Acad. Roy. Belgique 1903, 397.

322. HERSHENSON, F. M., J. heterocyclic Chem. 9, 739 (1972).

323. HILGI, G., KIESEBIER, G., Chem. Ber. 88, 135 (1955).

324. HIMMAN, E. C., ROBINS, R. K., TOWNSEND, L. B., J. heterocyclic Chem. 5, 885 (1968).

325. HOLDREGE C. T., U.S.P. 3 646 324 (1972); C. A. 77, 34543 j (1972).

325a. HOLDREGE, C. T., U.S.P. 3 767 646 (1973); C. A. 80, 27246 y (1974).

326. HOLLANDER, C. S., KONOSHIMA, R. A., DE BENNEVILLE, P. L., J. org. Chemistry 23, 1112 (1958).

327. HOUBEN, J., Ber. dtsch. chem. Ges. 46, 4301 (1913).

328. HOUBEN, J., KAUFMANN, H., ebenda 46, 2821 (1913).

329. HOUBEN, J., KAUFMANN, H., ebenda 46, 4001, 4009 (1913).

330. HUBELE, A., Schwz. P. 497 835 (1970), C. A. 76052 s (1971).

331. HUFFMAN, K. R., SCHAEFER, F. C., J. org. Chemistry 28, 1812 (1963).

332. HUFFMAN, K. R., SCHAEFER, F. C., ebenda 28, 1816 (1963).

333. HUFFMAN, K. R., SCHAEFER, F. C., U.S.P. 3 154 548 (1964), C. A. 62, 4042 c (1965).

334. HUISGEN, R., Proc. chem. Soc. [London] 1961, 377.

335. HUISGEN, R., Angew. Chem. 75, 604 (1963).

336. HUISGEN, R., ebenda 75, 742 (1963).

337. HUISGEN, R., J. org. Chemistry 33, 2291 (1968).

338. HUISGEN, R., BLAUHUT, H., BRAUN, H., Tetrahedron Letters [London] 1966, 405.

339. HUISGEN, R., CHRISTL, H., Angew. Chem. 79, 471 (1967).

339a. HUISGEN, R., CHRISTL, H., Chem. Ber. 106, 3291 (1973).

[illegible] HUISGEN, R., HACK, W., Tetrahedron Letters [London] 1961, 583.

[illegible] HUISGEN, R., HACK, W., Chem. Ber. 105, 2805 (1972).

[illegible] HUISGEN, R., HACK, W., ebenda 105, 2815 (1972).

[illegible] R., HACK, W., [illegible], E., Tetrahedron Letters 1961, 587.

[illegible] HUISGEN, R., HACK, W., [illegible], E., Angew. Chem. 73, 56 (1961).

[illegible] HUISGEN, R., HUBER, J., Tetrahedron Letters [London] 1962, 947.

[illegible]

[illegible] HUISGEN, R., HUBER, J., Chem. Ber. 102, 1833 (1969).

[illegible] HUISGEN, R., HUBER, J., ebenda 102, 1848 (1969).

[illegible] HUDD, R. H., DE LA MATER, G., Chem.-Reviews 61, 66 (1961).

[illegible] HURD, C. D., NILSON, M. E., WILHOLM, D. H., J. Amer. chem. Soc. 72, 4697 (1950).

[illegible] HUTTER, C., CREMSOS, J. M., SHACKLETON, J. H., J. chem. Engng. Data 8, 624 (1963).

[illegible] HYNES, [illegible] B., GRAEZ, R. F., J. med. Chem. 15, 1198 (1972).

[illegible] HYNES, J. B., HACK, L. G., ebenda 13, 1235 (1970).

[illegible] HYNES, J. B., HACK, L. G., ebenda 15, 1194 (1972).

[illegible] ICHIKAWA, T., KATO, T., TADAO, T., Jap. P. 20710 ('65), C. A. 64, 2101 (1966).

[illegible] [illegible], T., KATO, T., TAKENISHI, S, J. heterocyclic Chem. 2, 253 (1965).

[illegible] IWAKURA, Y., UNO, K., SHIRAISHI, S., HONGU, T., Bull. chem. Soc. Japan 41, 1954 (1968).

358. JAQUIER, R., OLIVE, J. L., PETRUS, J., VERDUCCI, J., Bull. Soc. chim. France (2), 1973, 800.

359. JANION, C., SHUGAR, D., Biochem. biophys. Res. Commun. 18, 627 (1965).

360. JOHNSON, J. E., KALLEN, R. L., WEINIG, C., J. Amer. chem. Soc. 95, 2051 (1973).

361. JOHNSON, J. E., SPRINGFIELD, J. D., HWANG, J. S., HAINES, L. J., CUNNINGHAM, W. C., MCCLAUGHERTY, D. L., J. org. Chemistry 36, 284 (1971).

362. JOHNSON, T. B., MENGE, G. A., Amer. chem. J. 32, 362 (1904).

363. JOVITSCHITSCH, L., Ber. dtsch. chem. Ges. 28, 1213 (1895); 35, 151 (1902); 39, 784 (1906).

364. JUST, G., DAHL, K., Tetrahedron [London] 24, 5251 (1968).

365. JUST, G., DAHL, K., Canad. J. Chem. 48, 966 (1970).

366. JUST, G., ZEHETER, K., Tetrahedron Letters [London] 1967, 3389.

367. KAUSMANN, K., KUPPE, H., Arzneimittel-Forsch. 3, 208 (1953).

368. KASAWA, C. M., Arch. int. Pharmaco-dynam. Thérap. 183, 93 (1970).

369. KATO, H., ADACHI, I., KIDO, R., HIROSE, K., J. med. Chem. 10, 411 (1967).

370. KATRITZKY, A. R., OKSNE, S., HARRIS, R. K., Chem. and Ind. 1961, 990.

371. KATRITZKY, A. R., WALLIS, B., BROWNLEE, R. T. C., TOPSOM, R. D., Tetrahedron [London] 21, 1681 (1965).

372. KEHRMANN, F., MESSINGER, I., Ber. dtsch. chem. Ges. 25, 1627 (1892).

373. KEHRMANN, F., MOULINOU, M., ebenda 32, 1042 (1899).

374. KILLE, G., FLEUET, J. P., Bull. Soc. chim. France 1967, 4619.

375. KILLE, G., FLEUET, J. P., ebenda 1968, 4631.

376. KINDLER, K., PESCHKE, W., Arch. Pharmaz. 269, 581 (1931).

377. KING, J. F., DUESE, T., Canad. J. Chem. 44, 409 (1966).

378. KING, L., OSTRUM, G. K., J. org. Chemistry 29, 3459 (1964).

379. KINZE, [illegible], HORNER, L., Chem. Ber. 89, 1674 (1956).

380. KISS, F., TAMAOS, K., GONUZZI, C., HARSÁNYI, E., KORBONITS, D., Ung. P. 152 706 (1965). C. 139, 17, 210, Nr. 1807 (1968).

381. KISSINGER, L. W., LOQUISTION, W. E., SCHWARTZ, M., Tetrahedron [London] 19, (Suppl. 1), 137 (1963).

382. KISSINGER, L. W., LOQUISTION, W. E., SCHWARTZ, M., GOODMAN, L., ebenda 19 (Suppl. 1), 131 (1963).

383. KISSINGER, L. W., UNGHADE, H. E., J. org. Chem. 23, 1517 (1958).

384. KJAER, A., Canad. J. Chem. 42, 163 (1964).

385. KJAER, A., J. chem. Soc. [London] 1964, 4072.

386. KJAER, A., JENSEN, S. R., Acta chem. Scand. 22, 3324 (1968).

387. KJAER, A., KELLAND, L., ebenda 45, 1595 (1967).

388. KLAGES, A., Ber. dtsch. chem. Ges. 36, 1506 (1903).

388a. KLEINER, K. A., D. Offenl. S. 2 065 040 (1972); C. A. 77, 20297 (1972).

389. KNUDSEN, P., Ber. dtsch. chem. Ges. 18, 1068 (1885).

390. KNUNYANTS, I. L., KOZHOVSKAIA, E. G., FROSIN, V. N., KISEL, Ya. I., Dokl. Akad. Nauk SSSR 132, 123 (1960).

391. KHUNIANTS, I. L., PIKVALOVA, E. G., EROSIN, V. N., Dokl. Akad. Nauk SSSR 127, 337 (1959).

392. KOCH, H., Ber. dtsch. chem. Ges. 22, 3161 (1889).

393. KOCHETKOV, N. K., BUDOWSKI, L. J., Progr. Nucl. Acid. Res. 1969, 403.

394. KOLOKOLTSEVA, I. G., CHISTOKLETOV, V. N., PETROV, A. A., Zh. obshch. khim. 40, 2612 (1970).

395. KOLESNOL'TSEVA, I. G., CHISTOKLETOV, V. N., STADNICHUK, M. D., PETROV, A. A., ebenda 38, 1820 (1968).

395a. KONOKUNI, T., YOSHIAKI, Y., SUZUKI, M., Japan Kokai 73, 80560 (1973); C. A. 80, 70813 (1974).

396. KOZHUKHAROVA, A., MANOLOV, K., KOVATSCHEV, D., Kh. Chem. 104, 352 (1973).

397. KOZLOV, L. L., MARKOVICH, N. A., LIOBER, B. G., Zh. obshch. khim. 30, 1937 (1960).

398. KOVATSCHEV, D., MANOLOV, K., KOSHUKHAROVA, A., Kh. Chem. 104, 64 (1973).

399. KRIMEN, K., NEUGEBAUER, K., Arzneimittel-Forsch. 3, 452 (1953).

400. KRIVENCHUK, V. E., PIKHUMKIN, V. E., Khim.-farm. zhurn. 7, 13 (1973).

401. KRÖHNKE, F., KÜBLER, H., Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 1117 (1937).

402. KRÖHNKE, F., KÜBLER, H., BRAUN, von, J., ebenda 70, 1768 (1937).

403. KUSHNE, M. E., WEAVER, S. J., KRANZ, P., J. org. Chemistry 29, 1582 (1964).

404. LAMBERT, A. L., ROSE, J. D., WILSON, B. C.L., J. chem. Soc. [London] 1945, 42.

405. LANGE, P., Antimetabolite des Nukleinsäure-Stoffwechsels, Akademie-Verlag, Berlin 1962, S. 132, 141.

436. LA ROCCA, J. P., GIBSON, C. A., J. Pharmac. Sci. 56, 1683 (1967).

437. LA ROCCA, J. P., HARTUNG, W. H., LEVIN, E., J. Amer. pharmac. Assoc. 40, 140 (1951).

438. LA ROCCA, J. P., LOCKLIN, G. E., J. Pharmac. Soc. 52, 584 (1963).

439. LANGELLA, E. E., GRÜNANGER, P., Gazz. chim. ital. 91, 47 (1961).

440. LANGELLA, E. E., VITA-FINZI, P., Chim. e Ind. [Milano] 47, 996 (1965).

441. LARDICCI, L., BOSTICHI, C., SALVADORI, P., Gazz. chim. ital. 98, 760 (1968).

442. LAURIA, F., VECCHIETTI, V., TOSOLINI, G., ebenda 94, 478 (1964).

443. LEDERLE, C., GAGNEUX, A., HEIM, R., Schwz. P. 496721 (1970); C. A. 75, 20406 (1971).

444. LEDERLE, C., REIF, E., GAGNEUX, A., Schwz. P. 498854 (1970); C. A. 74, 112049 g (1971).

445. LEDERLE, C., REIF, E., GAGNEUX, A., Schwz. P. 498856 (1970); C. A. 74, 112046 d (1971).

446. LEMAIRE, M., ELOY, F., Helv. chim. Acta 46, 1067 (1963).

447. LEMAIRE, M., LOUCHEBOIS, C., ELOY, F., ebenda 45, 441 (1962).

448. LEONHOWICZ, G. P., TARDOS, L., Acta Physiol. 37, 319 (1970).

449. LEVCHENKO, E. S., UGAROV, B. N., Zh. org. Khim. 5, 148 (1969).

450. LEVIN, E., HARTUNG, W. H., J. org. Chemistry 7, 408 (1942).

451. LEVIN, E., HARTUNG, W. H., Org. Synthesis 24, 25 (1944).

422. LEY, H., Ber. dtsch. chem. Ges. 31, 2126 (1898).
423. LEY, H., ULRICH, M. ebenda 47, 2938, 2941 (1914).
424. LOMBARD, R., STEPHAN, J. P., Bull. Soc. chim. France 1957, 1369.
425. LONGO, G., Gazz. chim. ital. 61, 575 (1931).
426. LONGO, G., ebenda 62, 640 (1932).
427. LONGO, G., ebenda 62, 873 (1932).
428. LONGO, G., NARDONE, G., ebenda 66, 145 (1936).
429. LOPEZ, L., BARRANS, J., C. R. hebd. Séances Acad. Sci., Sér. C, 271, 472 (1970).
430. LOPEZ, L., BARRANS, J., ebenda 272, 1591 (1971).
431. LOPEZ, L., BARRANS, J., ebenda 273, 1540 (1971).
432. LOPEZ, L., BARRANS, J., ebenda 275, 295 (1972).
433. LOSSEN, W., Ber. dtsch. chem. Ges. 18, 1189 (1885).
434. LOSSEN, W., Liebigs Ann. Chem. 252, 214 (1889).
435. LOSSEN, W., SCHIFFERDECKER, P., ebenda 166, 295 (1873).
436. LO VECCHIO, G., CRISAFULLI, M., Atti Soc. Peloritana, Sci. fisiche, mat. natur., 7, 223 (1961).
437. LO VECCHIO, G., CRISAFULLI, M., AVERSA, M. C., Tetrahedron Letters [London] 1966, 1909.
438. LO VECCHIO, G., CUM, G., LAMONICA, G., Atti Soc. Peloritana 8, 351 (1962).
439. LO VECCHIO, G., LAMONICA, G., CUM, G., Gazz. chim. ital. 93, 15 (1963).
440. LUKKWITZ, K., Dissertation Leuna-Merseburg 1968.
441. MADAUS, J. H., URBACH, H. B., U.S.P. 2 918 418 (1956). C. A. 54, 11774 g (1966).
442. MADDISON, J. A., SEALE, P. W., TILEY, E. P., WARBURTON, W. K., J. chem. Soc. London, Perkin I, 1974, 81.

443. MAGOSCH, E. H., FEINAUMI, R., Angew. Chem. 83, 882 (1971).

444. MALAVAUD, C., BOISDON, M. T., BARRANS, J., Bull. Soc. chim. France (2), 1973, 1996.

445. MALHOMI, F. D., CAMMARATA, A., J. Amer. chem. Soc. 88, 61 (1966).

446. MANNICH, C., HAHN, F. L., Ber. dtsch. chem. Ges. 44, 1542 (1911).

447. MANNING, D. T., STRAISBURG, H. A., J. Amer. chem. Soc. 81, 4885 (1959).

448. MANNING, D. T., STRAISBURG, H. A., J. org. Chemistry 28, 1673 (1963).

449. MANOLOV, K. K., Lh. Chem. 99, 2416 (1968).

450. MARTIN, D., WEISE, A., Chem. Ber. 99, 317 (1966).

451. MARKOVNIKOV, I. V., KRUGLYAK, F. L., Zh. obshch. khim. 35, 248 (1965).

452. MASSAROLLI, G., D. Offenl. S. 2 219 418 (1972); C. A. 78, 29775 c (1973).

453. MATHIS, R., BARTHELAT, H., LOPEZ, L., BARRANS, J., C. R. hebd. Séances Acad. Sci. Sér. C, 276, 649 (1973).

454. MAUVERNAY, R. Y., BUSCH, H., Brit. P. 1 110 360 (1968); C. A. 69, 52176 f (1968).

455. MEERBURG, van, H. W., PLAS, van der, H. C., Recueil Trav. chim. Pays-Bas 88, 204 (1969).

456. MELOT, C. F., SHIELDS, D. A., J. org. Chemistry 32, 1255 (1967).

457. METZGER, H., in HOUBEN-WEYL, Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl., Bd. 10/4, S. 1, G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1968.

458. METZGER, H., MEIER, H., in HOUBEN-WEYL, 4. Aufl., Bd. 10/1, S. 891, G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1971.

459. MICHETICH, R. G., Canad. J. Chem. 48, 467 (1970).

460. MINAMI, S., MATSUMOTO, J., Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] 15, 366 (1967).

461. MINISCI, F., GUILI, R., QUILICO, A., Tetrahedron Letters [London] 1963, 785.

462. MIZUNO, Y., KAWAMURA, T., NOMURA, A., Biochim. biophysica Acta [Amsterdam] 259, 76 (1972).

463. MODENA, G., Accounts Chem. Res. 4, 73 (1971).

464. MÖHLAU, R., Ber. dtsch. chem. Ges. 15, 2466 (1882).

465. MÜLLER, E., SCHRÖDER, S. in HOUBEN-WEYL, Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl., Bd. 10/1, S. 632, 634, G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1957.

466. MÜSSHER, G., MAURER, H., MEISEL, C., Arzneimittel-Forsch. 15, 344 (1965).

467. NOLÁN, J., NAŠPÁREK, F., Collect. czechoslov. chem. Commun. 26, 1882 (1961).

468. NORDOCCHI, S., QUILICO, A., RICCA, A., SELVA, A., Gazz. chim. ital. 98, 891 (1968).

469. NORDOCCHI, S., RICCA, A., SELVA, A., ZANAROTTI, A., Chim. e Ind. [Milano] 50, 558 (1968).

470. NORDOCCHI, S., RICCA, A., SELVA, A., ZANAROTTI, A., Gazz. chim. ital. 99, 565 (1969).

471. NORDOCCHI, S., RICCA, A., VELVO, C., Tetrahedron Letters [London] 1967, 331.

472. NORDOCCHI, S., RICCA, A., VELO, L., Chim. e Ind. [Milano] 49, 168 (1967).

473. NORDOCCSI, S., RICCA, A., ZANAROTTI, A., ebenda 50, 353 (1968).

474. NOUSSEBOIS, L., Bull. Soc. chim. belges 76, 92 (1967).

475. NOUSSEBOIS, L., ..LOI, E., Helv. chim. Acta 47, 838 (1964).

476. MOUSSEBOIS, C., LAMAERS, R., ELOY, F., ebenda 45, 446 (1962).

477. MOUSSEBOIS, C., OTH, J. F. M., ebenda 47, 942 (1964).

478. MÜLLER, G., Ber. dtsch. chem. Ges. 19, 1491 (1886).

479. MÜLLER, E., METZGER, H., Anmerkung in HOUBEN-WEYL, Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl., Bd. 10/1, S. 943, Fußnote 3, G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1971.

480. MUKAIYAMA, T., HOSHINO, T., J. Amer. chem. Soc. 82, 5339 (1960).

481. MUKAIYAMA, T., SAIGO, K., TAKEI, H., Bull. chem. Soc. Japan 44, 190 (1971).

482. MULL, R. P., MIZZONI, R. H., DAPERO, M. R., EGBERT, M. E., J. med. pharmac. Chem. 5, 651 (1962).

483. MULLA, M. S., DARWAZEH, H. A., AXELROD, H., Proc. Pap. Ann. Conf. Calif. Mosq. Contr. Ass. 37, 81 (1969), C. A. 74, 22130 x (1971).

484. MUSANTE, C., Gazz. chim. ital. 68, 331 (1938).

485. NAGARAJAN, K., RAJAGOPLAN, P., Tetrahedron Letters [London] 1966, 5525.

486. NARAYANAN, V. L., BERNSTEIN, J., J. heterocyclic Chem. 3, 214 (1966).

487. NAVECH, J., MATHIS, F., MATHIS-NOEL, R., C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 244, 1913 (1957).

488. NEF, J. U., Liebigs Ann. Chem. 280, 291 (1894).

489. NEF, J. U., ebenda 280, 305 (1894).

490. NEGWER, M., Organisch-chemische Arzneimittel und ihre Synonyma, 3. Aufl., Akademie-Verlag, Berlin 1966, [illegible]

491. NEIDLEIN, R., KRULL, H., Liebigs Ann. Chem. 716, 156 (1968).

492. NEIDLEIN, R., KRULL, H., Arch. Pharmaz. 304, 763 (1971).

493. MIHAILESCU, G. D., ISACESCU, D. A., Bull. Soc. Chim. Romania 14, 93 (1932), C. A. 27, 964 (1933).

494. NEUMANN, P., MEIER, B., Arzneimittel-Forsch. 15, 139 (1965).

495. NEWMAN, M., Tetrahedron Letters [London] 1968, 2417.

496. NEWMAN, M., ebenda 1968, 2421.

497. N'GAIDO, T., PONDO, M., MALAVAUD, C., BARRANS, J., C. R. hebd. Séances Acad. Sci., Sér. C, 274, 2026 (1972).

498. NIKOLAEVA, A. D., PERESYPKINA, V. S., DYACHENKO, N. G., Zh. org. Khim. 9, 1624 (1973).

499. NILSSON, L., Arzneimittel-Forsch. 17, 781 (1967).

500. NOMINÉ, G., PÉNASSE, L., DEMAROFF, V., Ann. pharmac. franc. 16, 436 (1958), C. A. 53, 7189 (1959).

501. NORMANT, J. F., PIECHUKI, C., Bull. Soc. chim. France 1972, 2402.

502. OGLOBLIN, K. A., Zh. obsch. Khim. 28, 3245 (1958).

503. OGLOBLIN, K. A., KALICHEVIC, V. N., POTECHIN, A. A., SEMENOV, W. P., ebenda 34, 1227 (1964).

504. ORVILLE-THOMAS, W. J., PARSONS, A. F., Trans. Faraday Soc. 54, 460 (1958).

505. OSWALD, W., Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 265, 67 (1965).

506. OTSUJI, Y., Tsujii, T., YOSHIDA, A., IMOTO, E., Bull. chem. Soc. Japan 44, 219 (1971).

507. OTSUJI, Y., TSUJII, Y., YOSHIDA, A., IMOTO, E., ebenda 44, 223 (1971).

508. OTSUJI, Y., TABUSE, H., IMOTO, E., ebenda 41, 1745 (1968).

509. PACINI, P. L., KLEINER, K. E., D. Offenl. S. 2 065 040 (1972), C. A. 77, 20297 (1972).

510. PAETZOLD, P. I., STOHR, G., Chem. Ber. 101, 2874 (1968).

511. PAIN, D. L., SLACK, R., J. chem. Soc. [London] 1951, 2529.

512. PALAZZO, F. C., MIDI, V., Gazz. chim. ital. 43 I, 58 (1913).

513. PALAZZO, G., ebenda 77, 214 (1947).

514. PALAZZO, G., SILVESTRINI, B., Schwz. P. 409 979 (1966).

515. PALAZZO, G., Ann. Chimica 51, 130 (1961).

516. PALAZZO, G., STRANI, G., Gazz. chim. ital. 91, 216 (1961).

517. PALAZZO, G., TAVELLA, L., STRANI, G., SILVESTRINI, B., J. med. pharmac. Chem. 4, 351 (1961).

518. PAUDUÁ, L., HARDÁNYI, K., RÁCZ, I., Acta pharmac. hung. 38, 68 (1968).

519. PAOLINI, de, I., Gazz. chim. ital. 60, 700 (1930).

520. PAOLINI, D., CINQUINI, M., Tetrahedron [London] 24, 485 (1968).

521. PARTRIDGE, [illegible], TURNER, H. A., J. Pharmacy Pharmacol. 5, 103 (1953).

522. PARTRIDGE, [illegible], TURNER, H. A., J. chem. Soc. London 1958, 2096.

523. PAUDLER, [illegible], J. org. Chemistry 32, 2430 (1965).

524. PAUL, R., TCHELITCHEFF, S., Bull. Soc. chim. France 1962, 2215.

525. PECHMANN, von, H., Ber. dtsch. chem. Ges. 21, 2751 (1888).

526. PECK, G., Chem. Ber. 84, 688 (1951).

527. PEROLD, G. [illegible], STEIN, A. P., REICHL, von, F. V. K., J. Amer. chem. Soc. 79, 462 (1959).

528. PERTI, O. N., CHANDRA, S., SINGHAL, G. C., Indian J. Chem. 5, 622 (1967).

529. PENTI, C. K., SINGHAL, G. C., Proc. nat. Akad. Sci., India, Sect. A, 29, 287 (1960).

530. PFEIFER, P. R., CARL, F. H., J. org. Chemistry 31, 3384 (1966).

531. PHILIPPS, J. H., BROWN, D. M., Progr. Nucleic Acid Res. 7, 349 (1967).

532. PIGNIER, C., ARNAUD, J., INFROSO, M., Bull. Soc. chim. France 1970, 2124.

533. PIGNIER, C., ARNAUD, J., INFROSO, M., C. R. hebd. Séances Acad. Sci., Sér. C, 275, 63 (1972).

534. PILOTY, O., STEINBOCK, H., Ber. dtsch. chem. Ges. 35, 3101 (1902).

534a. PINNER, A., Ber. dtsch. chem. Ges. 17, 184 (1884).

535. PINNOW, J., SANANI, C., ebenda 29, 623 (1896).

536. PIOZZI, F., FUGANTI, C., Ann. Chimica 57, 486 (1967).

537. PLESNIEWICZ, J., ECKSTEIN, Z., Bull. Acad. polon. Sci., Sér. Sci. chim., 15, 99 (1967).

538. PLESNIEWICZ, J., ECKSTEIN, Z., Pharm. Chem. 51, 785 (1972).

538a. POLANC, S., VERČEK, B., SEK, B., STANOVNIK, B., TIŠLER, M., J. org. Chemistry 39, 2143 (1974).

538b. POLANC, S., VERČEK, B., STANOVNIK, B., TIŠLER, M., J. heterocyclic Chem. 11, 103 (1974).

539. PONZIO, G., Gazz. chim. ital. 60, 429, 886 (1930).

540. PONZIO, G., ebenda 60, 436 (1930).

541. PONZIO, G., ebenda 61, 138 (1931).

542. PONZIO, G., ebenda 61, 561 (1931).

543. PONZIO, G., ebenda 61, 704 (1931).

544. PONZIO, G., ebenda 61, 946 (1931).

545. PONZIO, G., ebenda 62, 445 (1932).

546. PONZIO, G., ebenda 62, 854 (1932).

547. PONZIO, G., ebenda 66, 127 (1936).

548. PONZIO, G., ebenda 71, 693 (1941).

549. PONZIO, G., AVOGADRO, L., ebenda 53, 23 (1923).

550. PONZIO, G., AVOGADRO, L., ebenda 53, 318 (1923).

551. PONZIO, G., BAIDIACCO, P., ebenda 60, 415, 426 (1930).

552. PONZIO, G., CHALRIER, G., ebenda 37 II, 65 (1907).

553. PONZIO, G., DURIO, E., ebenda 60, 436 (1930).

554. PONZIO, G., PAOLINI, do. I. ebenda 56, 247 (1926).

555. PONZIO, G., RUGGERI, G., ebenda 53, 297 (1923).

556. PONZIO, G., RUGGERI, G., ebenda 53, 708 (1923).

557. PONZIO, G., ZANARDI-LALBERTI, I., ebenda 53, 818 (1923).

558. POUPLERN, J., BRUILANTS, A., CHOVI, P., Synthesis 1972, 622.

559. POZIOMEK, L. J., MELVIN, L. S., J. org. Chemistry 26, 3769 (1969).

560. PRANDTL, W., DOLLFUS, W., Ber. dtsch. chem. Ges. 65, 754 (1932).

561. PRANDTL, W., ZENNENWALD, K., ebenda 62, 1754 (1929).

562. PRATT, E. F., in "Heterocyclic Compounds" (Ed. R. C. ELDERFIELD), vol. 6, chapter 10, John Wiley and Sons, Inc., London 1957.

563. PREVOŠNIK, D., C. R. hebd. Séances Akad. Sci. 247, 1333 (1958).

564. QUILICO, A. in "The Chemistry of Heterocyclic Compounds" (Ed. A. WEISSBERGER), vol. 17, p. 1 - 176, Interscience, New York 1962.

565. QUILICO, A., Experientia [Basel] 26, 1169 (1970).

566. QUILICO, A., GAUDIANO, G., RICCA, A., Gazz. chim. ital. 87, 638 (1957).

567. QUILICO, A., GRÜNANGER, P., ebenda 82, 140 (1952).

568. QUILICO, A., GRÜNANGER P., LAZZERI, E., ebenda 82, 349 (1952).

569. QUILICO, A., MANIERI, L., ebenda 72, 458 (1942).

570. QUILICO, A., SIMONETTA, L., ebenda 76, 200 (1946).

571. QUILICO, A., SIMONETTA, L., ebenda 77, 586 (1947).

572. QUILICO, A., SPERONI, G., ebenda 76, 148 (1946).

573. QUILICO, A., STAGNO D'ALCONTRES, G., ebenda 79, 703 (1943).

574. QUILICO, A., STAGNO D' ALCONTRES, G., GRÜNANGER, P., ebenda 80, 479 (1950).

574a. QUILICO, A., STAGNO D' ALCONTRES, G., GRÜNANGER, P., Nature 166, 226 (1950).

575. QUIN, L. D., PUNION, D. G., J. org. Chemistry 35, 3130 (1970).

576. RAJAGOPALAN, P., Tetrahedron Letters [London] 1964, 887.

577. RAJAGOPALAN, P., ebenda 1967, 3541.

578. RAJAGOPALAN, P., ebenda 1969, 311.

579. RAJAGOPALAN, P., ADVANI, B. G., J. org. Chemistry 30, 3369 (1965).

580. RAJAGOPALAN, P., DANIKER, H. V., Angew. Chem. 75, 91 (1963).

581. RAJAGOPALAN, P., TALATI, C. N., Tetrahedron Letters [London] 1966, 2101.

582. RAJAGOPALAN, P., TALATI, C. N., ebenda 1966, 4537.

583. RAJAGOPALAN, P., TALATI, C. N., J. Amer. chem. Soc. 88, 5048 (1966).

[illegible], G. P., [illegible], G., J. chem. Soc. [illegible] 1952, 4406.

[illegible], T. W., [illegible], D. S., J. org. Chemistry 36, 3813 (1971).

[illegible], H., Angew. Chem. 72, 33 (1960).

[illegible], H., [illegible], L., Chem. Ber. 93, 2162 (1960).

[illegible], P., Ber. dtsch. chem. Ges. 37, 1381 (1904).

[illegible], G., DAL PIAZ, V., [illegible], U., Gazz. chim. [illegible] 98, 656 (1968).

RENZI, G., DAL PIAZ, V., LUSANTI, C., ebenda 103, 219 (1973).

[illegible], H., [illegible], O., Liebigs Ann. Chem. 444, 113 (1925).

[illegible], H., [illegible], O., [illegible], L., ebenda 451, 161 (1927).

RHEINBOLDT, H., SCHMITZ-DUMONT, O., DEHALD, L., ebenda 451, 273 (1927).

[illegible], H., [illegible], O., [illegible], L., ebenda 463, 305 (1928).

REINHECKEL, G., Ber. dtsch. Akad. Wiss. Berlin 1, 42 (1958).

[illegible], G., [illegible], H., [illegible], L., J. prakt. Chem. 31, 221 (1966).

[illegible], W., [illegible], K., [illegible], P., ebenda 313, 1065 (1971).

RIPS, R., Naturwissenschaften 60, 432 (1973).

ROESLER, P., FLEURY, J. P., Bull. Soc. chim. France 1967, 4624.

ROESLER, P., FLEURY, J. P., ebenda 1968, 631.

[illegible], L., [illegible], D., [illegible], P., ebenda (2) 1973, 1050.

602. RUCCIA, M., Atti Accad. Sci. lettere Arti Palermo 20, 27 (1959/60), C. A. 58, 5657 f (1963).

603. RUCCIA, M., SPINELLI, D., Gazz. chim. ital. 89, 1654 (1959).

604. RUCCIA, M., VIVONA, N., Ann. Chimica 57, 660 (1967).

605. RUCCIA, M., VIVONA, N., ebenda 57, 683 (1967).

606. RUCCIA, M., VIVONA, N., ebenda 58, 464 (1968).

607. RUCCIA, M., VIVONA, N., Chem. Commun. 1970, 866.

608. RUCCIA, M., VIVONA, N., CUSMANO, G., J. heterocyclic Chem. 8, 137 (1971).

609. RUCCIA, M., VIVONA, N., CUSMANO, G., Tetrahedron Letters [London] 1972, 4959.

610. RUGGERI, G., Gazz. chim. ital. 55, 76 (1925).

611. RULE, H. G., J. chem. Soc. [London] 113, 12 (1918).

612. SACHS, R., D.B.P. 913 779 (1954).

613. SALDABOLS, I. O., VELOVICH, E. S., ALEKSEEVA, L. N., EDIZE, B. A., KRUZHKOVA, L., Khim.-farm. zhurn 3, 16 (1969).

614. SANDMEYER, T., Ber. dtsch. chem. Ges. 20, 640 (1887).

615. SASAKI, T., EGUCHI, S., ISHII, T., Bull. chem. Soc. Japan 42, 558 (1969).

616. SASAKI, T., YOSHIOKA, T., ebenda 40, 2604 (1967).

617. SASAKI, T., YOSHIOKA, T., J. Soc. org. synth. Chem. Japan 25, 665 (1967).

618. SASAKI, T., YOSHIOKA, T., Bull. chem. Soc. Japan 40, 2608 (1967).

619. SASAKI, T., YOSHIOKA, T., ebenda 41, 2206 (1968).

620. SASAKI, T., YOSHIOKA, T., ebenda 41, 2211 (1968).

621. SASAKI, T., YOSHIOKA, T., ebenda 41, 2212 (1968).

622. SASAKI, T., YOSHIOKA, T., ebenda 42, 258 (1969).

623. SASAKI, T., YOSHIOKA, T., ebenda 42, 259 (1969).

624. SASAKI, T., YOSHIOKA, T., ebenda 42, 95 (1969).

625. SASAKI, T., YOSHIOKA, T., ebenda 42, 826 (1969).

626. SASAKI, T., YOSHIOKA, T., ebenda 42, 3008 (1969).

627. SASAKI, T., YOSHIOKA, T., SUZUKI, I., ebenda 41, 2206 (1968).

628. SASAKI, T., YOSHIOKA, T., SUZUKI, I., ebenda 42, 3335 (1969).

629. SASAKI, T., YOSHIOKA, T., SUZUKI, I., ebenda 43, 2991 (1970).

630. SASAKI, T., YOSHIOKA, T., SUZUKI, I., ebenda 44, 3335 (1971).

631. SASAKI, T., YOSHIOKA, T., SUZUKI, I., ebenda 44, 185 (1971).

632. SAUER, J., MAYER, K. K., Tetrahedron Letters [London] 1968, 325.

633. SAUER, G. D., J. Amer. chem. Soc. 79, 1955 (1957).

634. SCARPATI, R., RIPPA, M., Gazz. chim. ital. 88, 804 (1958).

635. SCARPATI, R., SORRENTINO, P., ebenda 89, 1525 (1959).

636. SCHAEFER, T. C., CASTELLION, L. E., U.S.P. 3 074 957 (1963), C. A. 58, 10323 g (1963).

637. SCHÄFER, W., WELLE, R., ENE, D., D.P. 1 112 061 (1961), C. A. 56, 7213 c (1962).

638. SCHILLER, G., in HOUBEN-WEYL, Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl., Bd. 4/2, S. 338, G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1955.

639. SCHMID, H., MASCHKA, A., SORM, F., Mh. Chem. 96, 339 (1965).

640. SCHMIDT, R. R., Chem. Ber. 98, 334 (1965).

641. SCHMITT, E. E., D.B.P. 3 118 902 (1964), C. A. 60, 10691 h (1964).

642. SCHMITT, E. E., U.S.P. 3 118 903 (1964), C. A. 60, 10692 a (1964).

643. SCHOLL, R., Ber. dtsch. chem. Ges. 27, 2816 (1894).

644. SELVI, ..., ZETELLI, L. F., CAVALLERI, B., GALLO, G. G., Org. Mass. Spectrom. 6, 1347 (1972), ebenda 9, 558 (1974).

645. SEMMLER, F., Ber. dtsch. chem. Ges. 22, 2953 (1889).

646. SENIER, A., LICHTENSTADT, L., Liebigs Ann. Chem. 400, 322 (1913).

647. SETH, U. S., SHAHAPANDE, S. S., J. Indian chem. Soc. 29, 539 (1952).

648. SHERMAN, W. Z., ISCH, von, L., J. Med. Chem. 8, 25 (1966).

649. SHEVCHUK, M. I., DOLBROVSKII, A. V., Zh. obshch. khim. 33, 1135 (1963).

650. SHEVCHUK, M. I., SHPAK, S. T., DOLBROVSKII, A. V., Zh. org. khim. 7, 1004 (1971).

651. SIEGFRIED SOC. AN., F. P. Méd. 1885 (1962), C. 43-1733 (1967).

652. SIMCHEN, G., Angew. Chem. 78, 674 (1966).

653. SIMCHEN, G., SAUER, W., Chem. Ber. 102, 3656 (1969).

654. SIMON, H., LEHTAU, H., SCHUBERT, H., JULIA, A., Z. Chem. 9, 58 (1969).

655. SIMONIAN, G. A., ZELINSKII, U. V., GAIBAKYAN, M. P., Izvest. Akad. Nauk SSSR, Ser. khim. Nauk. 1968, 1916.

656. SIMPSON, J. C. E. in "The Chemistry of Heterocyclic Compounds" (Ed. A. WEISSBERGER), vol. 5, p. 265, 266, Interscience Publishers, New York 1953.

657. SINGH, I., SINGHU, J. L., MOHAN, L., Tetrahedron Letters [London] 1966, 4453.

658. SINGHAL, G. C., BOMADIA, L. M., J. Indian chem. Soc. 35, 893, 898 (1958).

659. SINGHAL, G. C., BOMADIA, L. M., Res. J. Hindi Sci. Acad. 2, 147 (1959).

660. SKINNER, G. C., J. Amer. chem. Soc. 46, 731 (1924).

661. SMITH, A., KELL, F., MAYBAUM, H., Ber. dtsch. chem. Ges. 66, 1400 (1933).

662. SNOBL, D., SMRKE, O. Collect. czechoslov. chem. Commun. 34, 3325 (1969).

663. SNOKE, E. J., POPPE, F. D., J. heterocyclic Chem. 10, 99 (1973).

664. SOKOLOV, L. B., VAGINA, L. K., CHISTOKLETNOV, V. N., PETROV, A. A., Zh. org. khim. 2, 615 (1966).

665. SOMEI, H. TOMINAGA, Y., MATSUKI, R., MATSUDA, Y., KOBAYASHI, G., Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] 21, 1667 (1973).

666. SOMM, A., HEHL, W., Ber. dtsch. chem. Ges. 58, 1096 (1925).

667. SOUCHAY, P., ARNAUD, J., C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 256, 4907 (1963).

668. SOUCHAY, P., ARNAUD, J., GUETTÉ, J. P., VALENTINI, F., ebenda 262, 985 (1966).

669. SOUCHAY, P., ARNAUD, J., VALENTINI, F., ebenda 262, 985 (1966).

670. SPERONI, G., Sitzungsberichte 14. Intern. Kongreß für reine und angewandte Chemie, Zürich 1955, Nr. 52, S. 30.

671. SPERONI, G., Zitiert bei GUILLOU, A., Experientia 26, 1169 (1970).

672. SPRIO, V., AJELLO, A., Ann. Chimica 58, 128 (1968).

673. BERIO, V., PLESCIA, L., MIGLIARA, D., ebenda 61, 271 (1971).

674. SRIVASTAVA, R. M., CLAPP, L. B., J. heterocyclic Chem. 5, 735 (1968).

675. STAGNO D'ALCONTRES, G., Gazz. chim. ital. 82, 627 (1952).

676. STAGNO D'ALCONTRES, G., GERMAIN R., P., ebenda 80, 831 (1950).

677. STAGNO D'ALCONTRES, G., LO VECCHIO, G., CRISAFULLI, M., GATTUSO, M., ebenda 97, 997 (1967).

678. STAGNO D'ALCONTRES, G., LO VECCHIO, G., LALONICA, G., ebenda 91, 1005 (1961).

679. STIGLICH, W., Fortschr. chem. Forsch. 12/1, 77 (1969).

680. STEINKOPF, W., J. pralt. Chem. [2] 81, 198 (1910).

681. STEINKOPF, W., ebenda 81, 224 (1910).

682. STEINKOPF, W., JÜRG W., B., ebenda 83, 453, 465 (1911).

683. STEINKOPF, W., JÜRG W., B., ebenda 84, 686, 712 (1911).

684. STEPHENSON, L., ARBURTON, L. K., WILSON, L. J., J. chem. Soc. [London], Sect. C, 1969, 861.

685. STETTER, H., HOEHNE, E., Chem. Ber. 91, 1123 (1958).

686. STORK, G., MCMURRY, J. E., J. Amer. chem. Soc. 89, 5461 (1967).

687. STORARI, G., GARAU, A. M., Gazz. chim. ital. 93, 462 (1963).

688. STROH, R., in HOUBEN-WEYL, Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl., Bd. 5/3, S. 938, G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1962.

689. SUSZ, B. P., CHALANDON, P., Helv. chim. Acta 41, 1332 (1958).

690. SUTHERLAND, J. K., WIDDOWSON, D. A., J. chem. Soc. [London] 1964, 4651.

691. SUZUKI, S., IKEDA, T., Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] 16, 1417 (1968).

692. SVERDLOV, L. M., KRASOKUTSKAIA, T. N., BUDOVSKII, E. I., Khim. geterosikl. soedin. 1972, 700.

693. TAEGER, L., ERDEL, J., Arzneimittel-Forsch. 16, 617 (1966).

694. TAVELLA, L., STRANI, G., Ann. Chimica 51, 361 (1961).

695. TAVELLA, L., STRANI, G., ebenda 52, 192 (1962).

696. TAYLOR, E. C., KIENZLE, F., J. org. Chemistry 36, 233 (1971).

697. THOMSON, R. H., DA ROCHA, J. P., GIBSON, C. A., J. pharmac. Sci. 60, 74 (1971).

698. TIEMANN, F., Ber. dtsch. chem. Ges. 17, 126 (1884).

699. TIEMANN, F., ebenda 19, 1668 (1886).

700. TIEMANN, F., ebenda 22, 2412 (1889).

701. TIEMANN, F., ebenda 24, 3453 (1891).

702. TIEMANN, F., KRUGER, P., ebenda 17, 1685 (1884).

703. TIŠLER, L., STANOVNIK, B., VERŠAK, D., POLANC, S., Abstracts: 4. Intern. Congress of Heterocyclic Chemistry, Salt Lake City, Utah, U.S.A. 1973, S. 78.

704. TITOV, A. I., Doklady Akad. Nauk SSSR 149, 619 (1963).

705. TREUNER, U., Synthesis 1972, 559.

706. TROUCHET, J. M. J., JOTTERAND, A., LE-HONG, N., Helv. chim. Acta 52, 2569 (1969).

707. TROUCHET, J. M. J., JOTTERAND, A., LE-HONG, N., PERRET, F., THORNDAHL-JAGGI, S., TROUCHET, J., CHALLE, J. L., FAIVRE, L., HAUSSEN, C., SEBASTIAN, C., Helv. chim. Acta 53, 1484 (1970).

708. TROUCHET, J. M. J., LE-HONG, N., Carbohydrate Res. 29, 311 (1973).

709. TRUCE, W. E., MAK, A. R., Canad. J. Chem. 44, 297 (1966).

710. TSCHITSCHIBABIN, A. E., Ber. dtsch. chem. Ges. 57, 2092 (1924).

711. TURKEVICH, N. M., VLADIMIRSKA, O. V., Dopovidi Akad. Nauk Ukr. SSR 1966, 376.

712. ULRICH, H., The Chemistry of Imidoyl Halides, Plenum Press, New York 1968.

713. ULPIANI, C., Gazz. chim. ital. 46, I, 1 (1916).

714. UMANI-RONCHI, A., AGAMPORA, M., GAUDIANO, G., SELVA, A., Chim. e Ind. [Milano] 49, 388 (1967).

715. UN, R., ZEUER, K., Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul, Ser. C, 32, 25 (1967).

716. UNGNADE, H. E., KRITZ, G., KISSINGER, L. W., Tetrahedron [London] 19, Suppl. I, 235 (1963).

717. UNGNADE, H. E., KISSINGER, L. W., J. org. Chemistry 23, 1794 (1958).

718. UNGNADE, H., KISSINGER, L. W., NARATH, A., BARHAM, D., ebenda 28, 134 (1963).

719. VAGINA, L. K., CHISTOKLETOV, V. N., PETROV, A. A., Zh. org. khim. 2, 417 (1966).

720. VAUGHAN, W. R., SPENCER, J. L., J. org. Chemistry 25, 1160 (1960).

721. VERESHCHAGINA, L. N., MELKOZEROVA, G. S., FROLOVA, N. N., BERLIN, A. V., POSTOVSKII, I. Ya., Khim.-farm. zhurn. 7, 18 (1973).

722. VITA-FINZI, P., ARBASINO, M., Ricerca sci., Rend., Sez. A, 8, 1484 (1965), C. A. 65, 7162 d (1966).

723. VITA-FINZI, P., ARBASINO, M., Tetrahedron Letters [London] 1965, 4645.

723a. VOLLHER, K.-O., LIEBIG, E., J. Labelled Comp. 2, 347 (1973).

724. WAKEFIELD, B. J., WRIGHT, D. J., J. chem. Soc. [London], Sect. C, 1970, 1165.

725. WALKER, L. E., COOK, R. C., MCFADDEN, E. A., J. chem. Engng. Data 16, 115 (1971).

726. WALTERS, L. E., ZIEGLE, J. I., COOK, R. C., J. heterocyclic Chem. 5, 577 (1968).

727. WARBURTON, W. K., J. chem. Soc. [London], Sect. C, 1966, 1522.

728. WEISS, J., Ber. dtsch. chem. Ges. 22, 2418 (1889).

729. WERNER, A., ebenda 25, 27 (1892).

730. WERNER, A., ebenda 27, 2193, 2486 (1894).

731. WERNER, A., ebenda 32, 1775 (1899).

732. WERNER, A., BIAL, V., ebenda 28, 1374 (1895).

733. WERNER, A., NOOS, O., ebenda 32, 1975 (1899).

734. WERNER, A., MUNA, H., ebenda 27, 2193 (1894).

735. WERNER, A., BUBE, E., ebenda 28, 1281 (1895).

736. WERNER, A., EUSE, H., ebenda 28, 1374 (1895).

737. WERNER, A., WALD, R., ebenda 29, 2654 (1896).

738. WERNER, A., [illegible], ebenda 32, 1654 (1899).

739. WERNER, A., GOLDBERG, Z., ebenda 27, 3350 (1894).

739a. WESTPHAL, G., SCHMIDT, R., Z. Chem. 14, 95 (1974).

740. WIEGAND, C., BAUER, E., Liebigs Ann. Chem. 495, 123 (1927).

741. WIELAND, H., ebenda 353, 70, 83, 103 (1907).

742. WIELAND, H. Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 1070 (1907).

743. WIELAND, H., ebenda 40, 1667 (1907).

744. WIELAND, H., ebenda 42, 803 (1909).

745. WIELAND, H., ebenda 42, 816 (1909).

746. WIELAND, H., ebenda 42, 4199 (1909).

747. WIELAND, H., ebenda 42, 4207 (1909).

748. WIELAND, H., BAUER, H., ebenda 40, 1686 (1907).

749. WIELAND, H., HÖCHTLEN, A., Liebigs Ann. Chem. 505, 237 (1933).

750. WIELAND, H., KITASATO, Z., Ber. dtsch. chem. Ges. 62, 1253 (1929).

751. WIELAND, H., REISENEGGER, C., Liebigs Ann. Chem. 401, 244 (1913).

752. WIELAND, H., ROSENFELD, B., ebenda 484, 236 (1930).

753. WILEY, R. H., WAKEFIELD, B. J., J. org. Chemistry 25, 546 (1960).

754. WEGLER, R., in HOUBEN-WEYL, Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl., Bd. 4/2, S. 193, G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1955.

755. WISLICENUS, W., GRÜTZNER, R., Ber. dtsch. chem. Ges. 42, 1930 (1909).

756. WOLF, L., ebenda 31, 2110 (1898).

757. YALE, H. L., Chem. Reviews 33, 236 (1943).

758. YAMAZAKI, [illegible], KUBOTA, T., AKIZAWA, H., TANAKO, L., Bull. chem. Soc. Japan 41, 1046 (1968).

759. YANAGIDA, S., KOMORI, S., Synthesis 1973, 189.

760. YANG, S. T., JOHNSON, T. B., J. Amer. chem. Soc. 54, 2066 (1932).

760a. YONEDA, F., SAKUMA, Y., UENO, M., J. heterocyclic Chem. 10, 415 (1973).

761. YURUGI, S., MIYAKE, A., FUSHIMI, T., IMAMIYA, E., MATSUMURA, H., IMAI, Y., Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] 21, 1625 (1973).

762. YURUGI, S., MIYAKE, A., TOMIMOTO, M., MATSUMURA, H., IMAI, Y., ebenda 21 1885 (1973).

763. ZIEGLER, E., Chimia [Aarau] <u>24</u>, 62 (1970).

764. ZIEGLER, E., [illegible], A., STEIGER, W., Mh. Chem. <u>102</u>, 301 (1971).

765. ZIEGLER, E., [illegible], A., STEIGER, W., Z. Naturforsch., Sect. B, <u>27</u>, 1169 (1972).

766. ZIEGLER, E., BELEGRATIS, E., Mh. Chem. <u>99</u>, 1454 (1968).

767. ZIEGLER, E., KOLLENZ, G., IGEL, E., ebenda [illegible], 599 (1972).

768. ZINNER, G., GROSS, H., Chem. Ber. <u>105</u>, 1709 (1972).

769. ZINNER, G., GÜNTHER, H., Angew. Chem. <u>75</u>, 440 (1963).

769a. ZINNER, G., GÜNTHER, H., Angew. Chem. <u>75</u>, 450 (1963).

770. ZINNER, G., GÜNTHER, H., Chem. Ber. <u>98</u>, 1353 (1965).

771. ZINNER, G., [illegible], Arch. Pharmaz. <u>303</u>, 109 (1970).

772. ZINNER, G., KETZ, E.-W., Synthesis <u>1973</u>, 165.

773. ZINNER, G., NEBEL, G., Arch. Pharmaz. <u>303</u>, 385 (1970).

774. ZÖLSS, G., Scientia pharmac. <u>32</u>, 76 (1964).

775. [illegible], Zh. obshch. Khim. <u>30</u>, 506 (1960).

776. ZURAWSKI, B., Bull. Acad. polon. Sci., Ser. Sci. chim., <u>14</u>, 481 (1966).

Den verantwortlichen Leitern des VEB Berlin - Chemie, die mir die Durchführung dieser Arbeit ermöglichten, sowie meinen damaligen Mitarbeitern Frau U. G e b a u e r, Frau S. L ö ß n e r, Frau I. S c h u l z, Herrn H. J o k i s c h und Herrn K. W e r n e r, welche gewissenhaft und mit großem Fleiß an den präparativen Arbeiten mitwirkten, danke ich herzlich.

Hiermit erkläre ich, daß ich die vorliegende Arbeit selbst und ohne unerlaubte fremde Hilfe verfaßt habe.

# THESEN

# ZUR CHEMIE DER HYDROXIMSÄURE-DERIVATE

## NEUERE ERGEBNISSE ÜBER SYNTHESEN UND REAKTIONEN VON HYDROXIMSÄUREHALOGENIDEN UND AMIDOXIMEN

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor scientiae naturalium (Dr. sc. nat.)
vorgelegt dem
Senat des Wissenschaftlichen Rates
der Humboldt-Universität zu Berlin
von

Dr. rer. nat. Hans Brachwitz
geb. am 9. 7. 1933 in Zerbst

Rektor: Prof. Dr. phil. habil. Karl-Heinz Wirzberger

Gutachter: 1.
2.
3.

Berlin, den

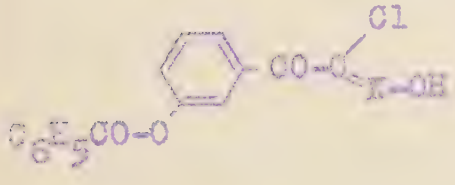
Im Rahmen der vorliegenden Arbeit über Hydroximsäure-Derivate [illegible] chloriden und C-Benzoyl-formamidoximen durchgeführt. Die Entdeckung einer einfachen, in technischer Hinsicht günstigen Synthesevariante für das in der medizinischen Praxis viel benutzte, jedoch bisher jedoch immer aufwendige Synthesen [illegible] säurechloriden bildeten in diesem Zusammenhang wesentliche Teilaufgaben.

Weitere Untersuchungen befaßten sich mit der Darstellung von [illegible] 1.2.4-Oxadiazol-Derivaten, aus C-Benzoyl-formhydroximsäure-Derivaten bzw. weiteren Zwischenverbindungen der Phenyl-amino-[illegible] Vorstufen von 2-Amino-chinoxalinen, unter denen zahlreiche Vertreter als Chemotherapeutica bzw. als Ausgangsverbindungen für die bakteriostatisch wirksamen Sulfonamido-chinoxaline Bedeutung besitzen, sowie die Synthese von 3-Acyl-1.2.4-oxadiazolen und 1.2.4-Oxadiazol-3-carbonsäure-Derivaten,

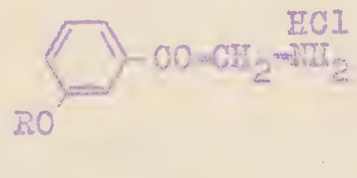
die wichtige Schlüsselverbindungen für eine Reihe von heterocyclischen Aminen (3-Amino-1.2.5-oxadiazolen, 4-Amino-2H-1.2.3-triazolen, 3-Amino-1.2.4-triazolen, 2-Amino-imidazolen u.a.) sind, welche ihrerseits präparativ wichtige Ausgangsverbindungen darstellen.

Aus den erhaltenen Ergebnissen werden folgende Thesen abgeleitet:

1. Zur Vereinfachung der herkömmlichen Synthese des DL-1-(3-Hydroxy-phenyl)-2-amino-äthanol-(1)-hydrochlorids 5 wird ein neues Verfahren auf der Grundlage der Reduktion von C-Benzoyl-formhydroximsäurechloriden entwickelt, welches als Synthesestufen die Darstellung des C-(3-Benzoyloxy-benzoyl)-formhydroximsäurechlorids 1, die katalytische Hydrierung des Hydroximsäurechlorids 1 zum 3-Benzoyloxy-ω-amino-acetophenon-hydrochlorids 2, die Abspaltung der Schutzgruppe und nachfolgende Hydrierung des entstandenen 3-Hydroxy-ω-amino-acetophenon-hydrochlorids 3 umfaßt.



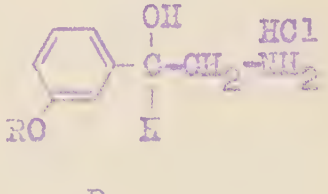
1



R

2: $C_6H_5CO$

3: H

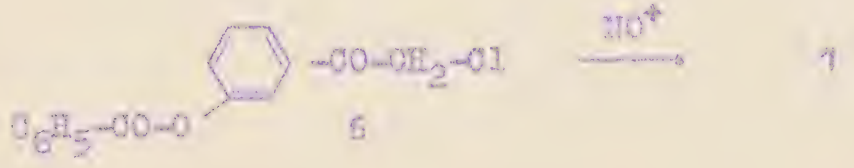


R

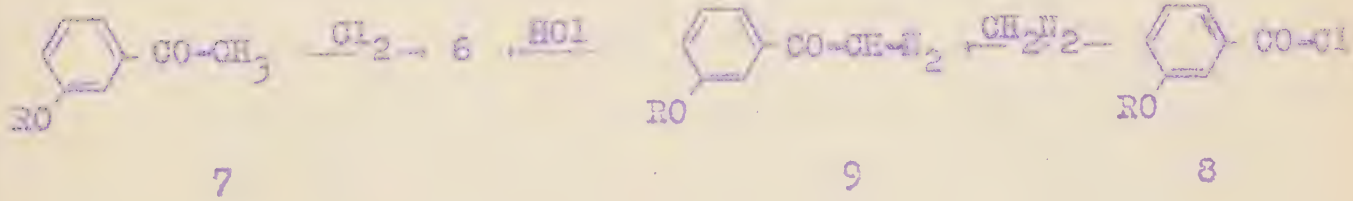
4: $C_6H_5$

5: H

2. Das zur Synthese des Di-1-(3-Hydroxy-phenyl)-2-amino-äthanol-(1)-hydrochlorids 5 erforderliche ω-(3-Benzoyloxy-benzoyl)-formhydroximsäurechlorid läßt sich durch Nitrosierung des 3-Benzoyloxy-ω-chlor-acetophenons 6 erhalten.



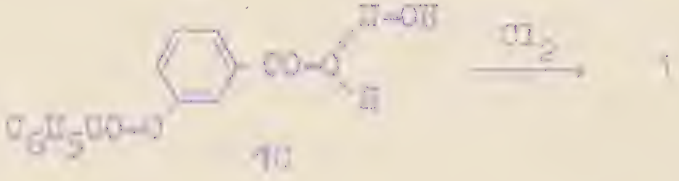

Das 3-Benzoyloxy-ω-chlor-acetophenon 6 ist durch Chlorierung des 3-Benzoyloxy-acetophenons 7 sowie auch durch Umsetzung des aus 3-Benzoyloxy-benzoylchlorid 8 mit Diazomethan erhältlichen 3-Benzoyloxy-ω-diazo-acetophenons 9 mit Chlorwasserstoff darstellbar.



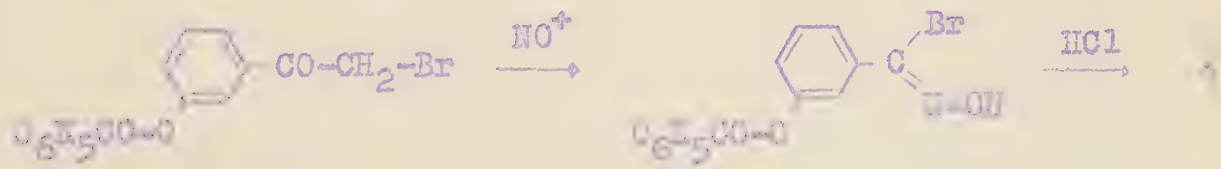

R= $C_6H_5$-CO-

Da in beiden Methoden zur Darstellung von 6 die Ausbeuten infolge von Nebenreaktionen nur gering sind, ist die Ausarbeitung einer Synthese des Di-1-(3-Hydroxy-phenyl)2-amino-äthanol-hydrochlorids 5 auf der Basis der Verbindung 6 unvorteilhaft.

Die Synthese des O-(3-Benzoyloxy-benzoyl)-formhydroximsäurechlorids 1 durch Nitrosierung des 3-Benzoyloxy-acetophenons 7 mit anschließender Chlorierung des 3-Benzoyloxy-α-hydroximino-acetophenons 10 ergibt ebenfalls niedrige Ausbeuten.




3. Zur Darstellung des O-(3-Benzoyloxy-benzoyl)-formhydroximsäurechlorids 1 läßt sich anstelle des schwer zugänglichen 3-Benzoyloxy-α-chlor-acetophenons 6 sowie des 3-Benzoyl-α-hydroximino-acetophenons 10 besser das durch Bromierung von 3-Benzoyloxy-acetophenon 7 erhältliche 3-Benzoyloxy-α-brom-acetophenon 11 verwenden. Bei der Umsetzung des α-Brom-acetophenons 11 mit Alkylnitrit in Gegenwart von überschüssigem Chlorwasserstoff wird das intermediär entstehende O-(3-Benzoyloxy-benzoyl)-formhydroximsäurebromid 12 unter Austausch des Halogens in das O-(3-Benzoyloxy-benzoyl)-formhydroximsäurechlorid 1 übergeführt, wobei hohe Ausbeuten erzielt werden.



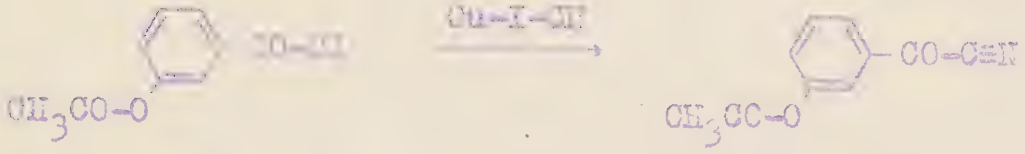
4. Eine wesentlich vereinfachte Methode, nach der das O-(3-Benzoyloxy-benzoyl)-formhydroximsäurechlorid 1 in einer Synthesestufe direkt aus dem 3-Benzoyloxy-acetophenon 7 erhalten wird, besteht in der Umsetzung des Acetophenons 7 mit Isopropylnitrit im Molverhältnis 1 : 2-3 in Gegenwart von trockenem Chlorwasserstoff. Eine analoge Reaktion ist auch mit weiteren Acetophenonen durchgeführt worden. Sie erweist sich als allgemein anwendbar und führt in überwiegend guten Ausbeuten zu den entsprechenden O-Benzoyl-formhydroximsäurechloriden. Für eine Anwendung dieser Methode im technischen Maßstab ist von Bedeutung, daß anstelle des relativ teuren Isopropylnitrits auch das aus Äthanol, Natriumnitrit und verdünnten Mineralsäuren billig darstellbare Äthylnitrit sowie auch nitrose Gase eingesetzt werden können.

5. Durch katalytische Hydrierung des O-(3-Benzoyloxy-benzoyl)-formhydroximsäurechlorids 1 in äthanolischer Lösung in Gegenwart von Chlorwasserstoff an einem modifizierten Palladiumkatalysator entsteht das 3-Benzoyloxy-$\alpha$-amino-acetophenon-hydrochlorid 2. Die direkte Hydrierung von O-(3-Benzoyloxy-benzoyl)-formhydroximsäurechlorid 1 bis zur Stufe des Phenyl-amino-äthanols 4 erfordert einen hohen Katalysatoraufwand und ist selbst bei einer Druckerhöhung auf 30 atm nicht vollständig. Wegen der notwendigen arbeitsaufwendigen Trennung des nach Aufarbeitung aus dem 3-Hydroxy-phenyl-$\alpha$-amino-acetophenon 3 und dem DL-1-(3-Hydroxy-

phenyl)-2-amino-äthanol-(1)-hydrochlorid 5 beziehungsweise Reaktionsgemischen ist es zweckmäßig, das D-(3-Benzoyloxy-benzoyl)-carbhydrazinsäurechlorid 7 unter Anwendung niedrigen Druckes bis zum 3-Benzoyloxy-ω-amino-acetophenon-hydrochlorid 2 zu hydrieren, letzteres zu entbenzoylieren und das entstandene 3-Hydroxy-ω-amino-acetophenon-hydrochlorid 3 ohne Überdruck mit geringem Katalysatoraufwand zum DL-1-(3-Hydroxy-phenyl)-2-amino-äthanol-(1)-hydrochlorid 5 zu hydrieren. Diese Methode ermöglicht im Vergleich zu den herkömmlichen Verfahren eine kürzere und billigere Synthese der Verbindung 5.

6. Die Überführung von D-(3-Acyloxy-benzoyl)-carbhydrazinsäurechloriden zum 3-Acyloxy-benzoyl-cyanid durch Dehydrohalogenierung und partielle Reduktion (z.B. durch Triphenylphosphin) und die katalytische Reduktion des Benzoyl-cyanids mit nachfolgender Abspaltung der Schutzgruppe stellt eine weitere Synthesemöglichkeit für das DL-1-(3-Hydroxy-phenyl)-2-amino-äthanol-(1) dar.
Ein auch für großtechnische Ansätze anwendbares Verfahren zur Darstellung des 3-Acetoxybenzoyl-cyanids 4 basiert auf der Umsetzung von aus Benzoesäure über die Stufen von 3-Carboxy-benzolsulfonsäure, 3-Hydroxy-benzoesäure, 3-Acetoxy-benzoesäure billig darstellbarem 3-Acetoxy-benzoylchlorid 3 mit Kupfer-I-cyanid in siedendem Tetralin. Während zur Synthese von Benzoylcyaniden aus Benzoylhalogeniden nach den herkömmlichen Verfahren im allgemeinen die reaktionsfähigen

Säure b r o m i d e mit Kupfer-I-cyanid umgesetzt werden

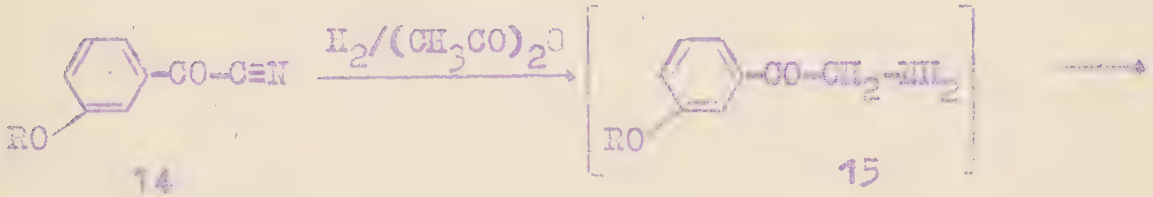


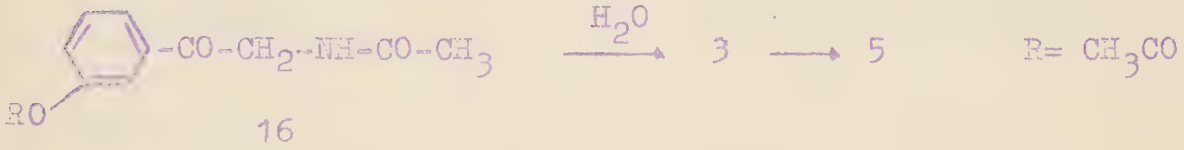

13 14

und bei der Verwendung der billigen herstellbaren Säurechloride das teure Silber-I-cyanid eingesetzt werden muß oder - bei Benutzung des billigeren Kupfer-I-cyanids - relativ hohe Reaktionstemperaturen ( > 250°) angewendet werden müssen, wobei wegen eintretender Verharzungen nur niedrige Ausbeuten erzielt werden, ermöglicht die neue Methode die Verwendung des leichter zugänglichen Säurechlorids und des relativ billigen Kupfer-I-cyanids anstelle von Silbercyanid.

7. Die Hydrierung des 3-Acetoxy-benzoylcyanids 14 in Gegenwart eines kolloidalen Palladium-Katalysators in Eisessig/Essigsäureanhydrid bei Normaldruck führt zum 3-Acetoxy-α-amino-acetophenon 15, das unter den angewandten Reaktionsbedingungen sofort zum 3-Acetoxy-α-acetyl-amino-acetophenon 16 acetyliert wird, so daß die im allgemeinen bei der Hydrierung von Benzoylcyaniden ablaufenden Nebenreaktionen, wie die Benzoylierung des gebildeten α-amino-Acetophenons durch nicht umgesetztes Benzoylcyanid und die damit verbundene Inaktivierung des Katalysators durch die bei der Benzoylierung entstehende Cyanwasserstoffsäure, vermieden werden.

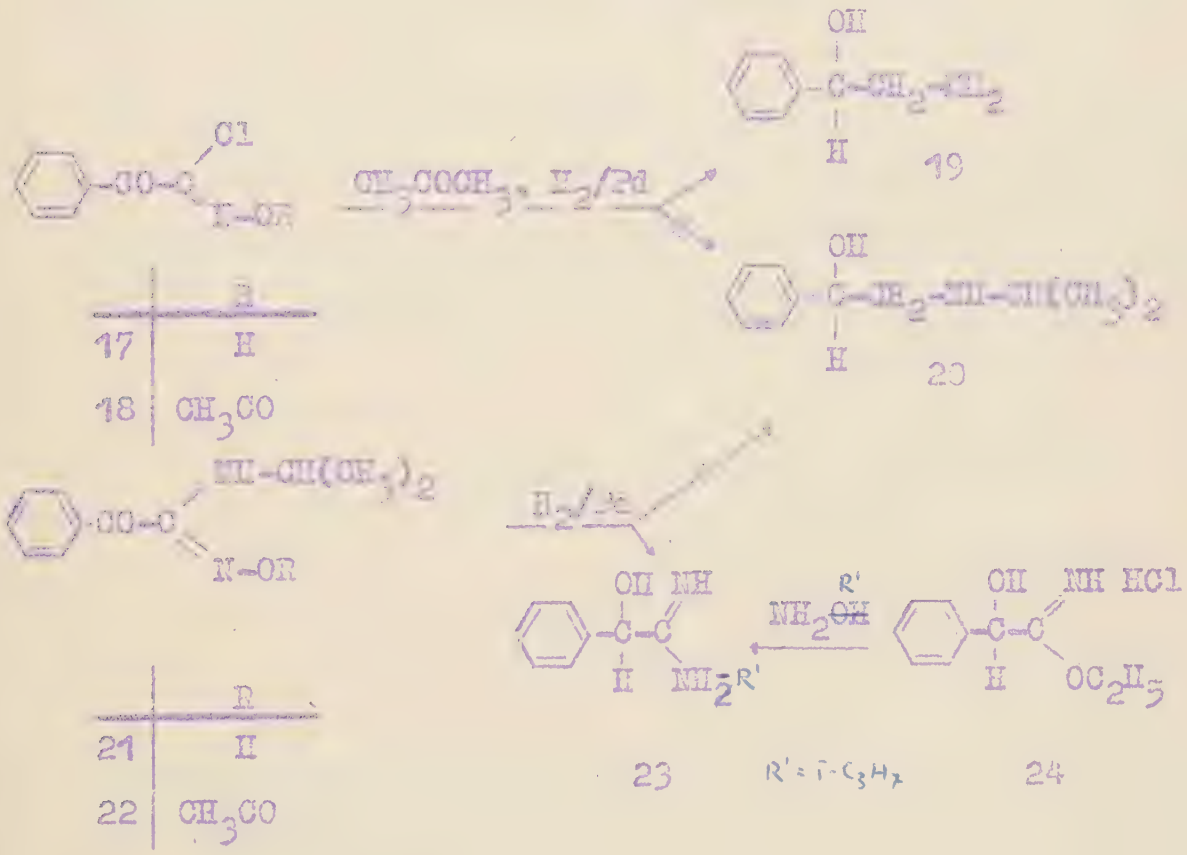
Das in hohen Ausbeuten erhaltene 3-Acetoxy-$\alpha$-acetyl-amino-acetophenon 16 wird anschließend durch saure Hydrolyse in das 3-Hydroxy-$\alpha$-amino-acetophenon-hydrochlorid 3 überge-führt, welches sich in wäßriger Lösung an Palladium/Kohle zum DL-1-(3-Hydroxy-phenyl)-2-amino-äthanol-(1)-hydrochlorid 5 hydrieren läßt.




3. Durch Reduktion von C-Benzoyl-formhydroximsäurechloriden mit Lithiumaluminiumhydrid in Äther lassen sich in einer Synthesestufe die entsprechenden DL-1-Phenyl-2-amino-äthanole-(1) darstellen. Da sich auch die C-Benzoyl-formhydroximsäure-chloride durch Nitrosierung der Acetophenone in Gegenwart von Chlorwasserstoff in einer einstufigen Umsetzung erhalten las-sen, ermöglicht die Kombination beider Reaktionsschritte eine nur zwei Stufen umfassende Synthese der Phenyl-amino-äthanole aus Acetophenonen.

9. Bei dem Versuchen, das O-Benzoyl-formhydroximsäurechlorid 17 und das O-Acetyl-O-benzoyl-formhydroximsäurechlorid 18 unter den Bedingungen einer alkylierenden Hydrierung in Gegenwart von Aceton an Palladium in das DL-1-Phenyl-2-isopropylamino-äthanol-(1) 21 zu überführen, wird das N-unsubstituierte DL-1-Phenyl-2-amino-äthanol-(1) 19 erhalten.



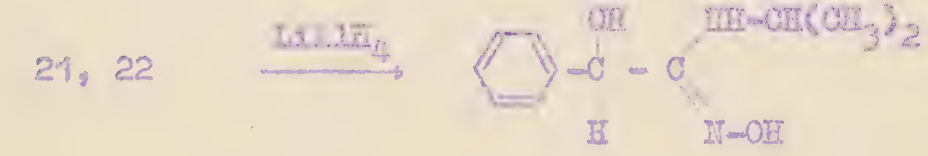

| | R |
|---|---|
| 17 | H |
| 18 | $CH_3CO$ |

| | R |
|---|---|
| 21 | H |
| 22 | $CH_3CO$ |

10. Durch katalytische Reduktion von N-Isopropyl-O-benzoyl-formamidoxim 24 sowie des N-Isopropyl-O-acetyl-O-benzoyl-formamidoxims 22 in Eisessig/Pd läßt sich nicht das erwartete DL-1-Phenyl-2-isopropylamino-äthanol-(1) 20,

Anderen das N-Isopropyl-mandelsäure-anilin 23, das auch aus Mandelsäure-imido-äthylester-hydrochlorid 24 mit Isopropyl-amin hergestellt wird. Da auch weitere Amidoxime durch unterschiedliche Reduktionsmethoden nur bis zu den Amidinen reduziert werden, ist anzunehmen, daß auch die von LÁZNICKA und Mitarb. (1951,1953) durch Hydrierung von O-Benzoyl-formamidoximen erhaltenen Verbindungen, deren Identifizierung den Autoren nicht gelang, Amidine darstellen.

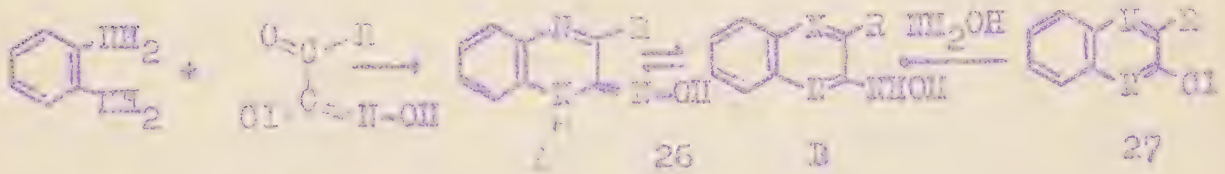
11. Mit Lithiumaluminiumhydrid läßt sich die Amidoximgruppe nicht reduzieren. So entsteht durch Reduktion von N-Isopropyl-O-benzoyl-formamidoxim 21 und von N-Isopropyl-O-acetyl-O-benzoyl-formamidoxim 22 das Mandelsäureamidoxim 25.

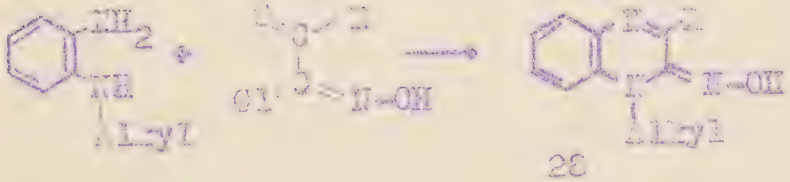


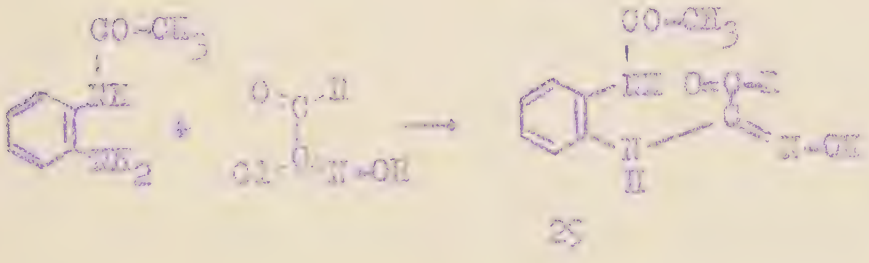

25

12. O-Acyl-formhydroximsäurechlorid sowie O-Acetyl-formhydroximsäurechlorid reagieren mit o-Phenylendiamin zu 3-Acyl(methyl)-2-hydroximino-1,2-dihydro-chinoxalinen 26 (A), die mit den 2-Hydroxylamino-chinoxalinen 26 (B) tautomer sind. Die Struktur der Chinoxalin-Derivate wird durch eine unabhängige Synthese - Umsetzung von 2-Chlor-chinoxalinen 27 mit Hydroxylamin in Gegenwart von Natriumacetat - gesichert.

Der Vergleich der UV-Spektren dieser Verbindungen und der aus N-alkyl-substituierten o-Phenylendiaminen und C-Benzoyl-formhydroximsäurechlorid erhaltenen 1-Alkyl-2-hydroximino-1.2-dihydro-chinoxaline 28, bei denen die Hydroximino-form fixiert vorliegt, weisen darauf hin, daß auch die 1-unsubstituierten Verbindungen 26 als 2-Hydroximino-1.2-dihydro-chinoxaline 26 (A) und nicht als 2-Hydroxylamino-chinoxaline 26 (B) aufzufassen sind. Bei der Reaktion von







26 (R= $C_6H_5$)

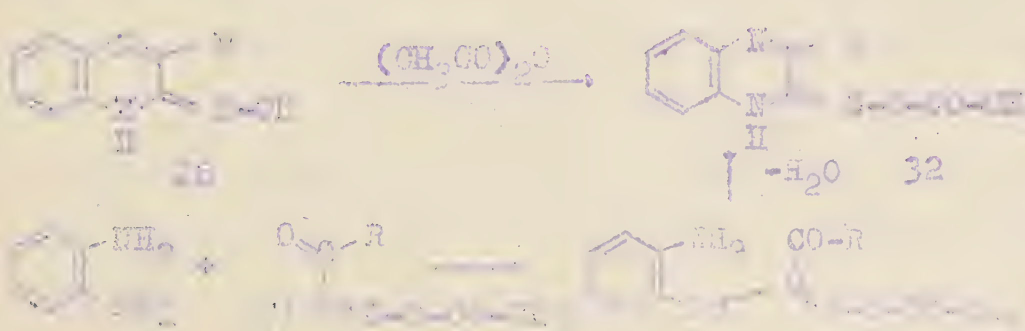
N-Acetyl-o-phenylendiamin mit C-Benzoyl-formhydroximsäure-chlorid läßt sich ein acyclisches Hydroxim, das N-(o-Acetyl-amino-phenyl)-C-benzoyl-formamidoxim 25 als Zwischenverbindung isolieren, das nach hydrolytischer Abspaltung des N-Acetylrestes in 2-Hydroximino-3-phenyl-1.2-dihydro-chinoxalin 26 (R= $C_6H_5$) übergeht. Dieses wird auch durch Kondensation

von O-Benzoyl-benzhydroximsäurechlorid 30 sowie von O-Benzoyl-benzamidoxim 31 mit o-Phenylendiamin synthetisiert, wobei Eliminierung von Hydroxylamin und Chlorwasserstoff bzw. von Wasser und Ammoniak eintritt.

26 (R= $C_6H_5$)

| | X | Y |
|---|---|---|
| 30 | X = Cl | N-OH |
| 31 | X = $NH_2$ | O |

13. Die Acetylierung von 2-Hydroximino-1.2-dihydro-chinoxalinen 26 erfolgt am stärker nukleophilen Sauerstoffatom der Hydroximinogruppe unter Bildung von 2-O-Acetyl-oximino-1.2-dihydro-chinoxalinen 32 und nicht an der NH-Gruppierung des Heterocyclus. Das geht auch eindeutig durch die Umsetzung von O-Acetyl-aryl-formhydroximsäurechloriden mit o-Phenylendiamin hervor, bei der über die Stufe der isolierbaren O-Acetyl-N-(o-amino-phenyl)-aryl-formamidoxime 33 ebenfalls die O-Acetyloximino-1.2-dihydro-chinoxaline 32 erhalten werden.




26 32 33

14. Bei der Hydrolyse der 2-Hydroximino-1,2-dihydro-chinoxaline durch Erhitzen mit verdünnten Mineralsäuren entstehen 1,2-Dihydro-chinoxalinone-(2). Die Reduktion von 2-Hydroximino-1,2-dihydro-chinoxalinen 26 mit Natriumdithionit führt zu den in pharmakologischer Hinsicht interessanten 2-Amino-chinoxalinen 34, die damit aus C-Acyl-formhydroximsäurechloriden leicht zugänglich werden.

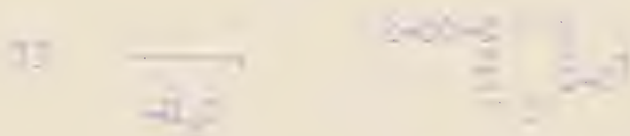
34

15. Die durchgeführten Untersuchungen zur Synthese von 2-Hydroximino-1,2-dihydro-chinoxalinen, die analytischen Daten sowie das chemische Verhalten dieser Verbindungen beschreiben die Arbeit von DUNIC (1933), nach der durch Umsetzung von o-Phenylendiamin mit C-Acyl-formhydroximsäurechloriden bzw. deren Oximen 2-(o-Aminophenylamino)-chinoxaline entstehen.

16. Die zur Darstellung von 3-Benzoyl-1,2,4-oxadiazolen 37 dienenden O-Acyl-C-benzoyl-formamidoxime **35 werden durch Um**setzung von C-Benzoyl-formamidoximen 31 mit Carbonsäurechloriden in Aceton in Gegenwart von Kaliumcarbonat erhalten. Eine weitere Darstellungsmethode besteht in der Reaktion von O-Acyl-C-benzoyl-formhydroximsäurechloriden 36 mit Ammoniak.

34 35 36

17. O-Acyl-C-benzoyl-formamidoxime 35 lassen sich unter dem katalytischen Einfluß von verdünnten Säuren oder durch Erhitzen mit Wasser zu 3-Benzoyl-1.2.4-oxadiazolen cyclisieren. Die Cyclisierungstendenz ist von der Elektronen-[illegible] abhängig.

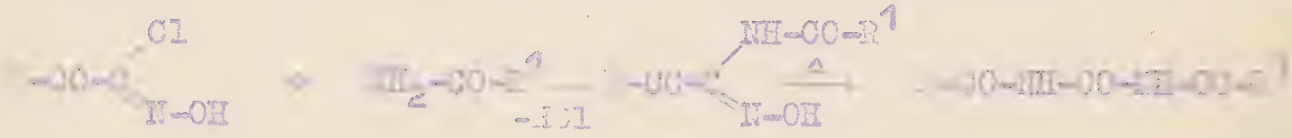


37

[illegible] cyclisieren leicht, [illegible] Carbonyl-C-Atoms der O-Acyl-Gruppe erhöht ist.

18. Während [illegible] stabil sind, erweisen sich [illegible] als instabile Verbindungen, [illegible]
[illegible]

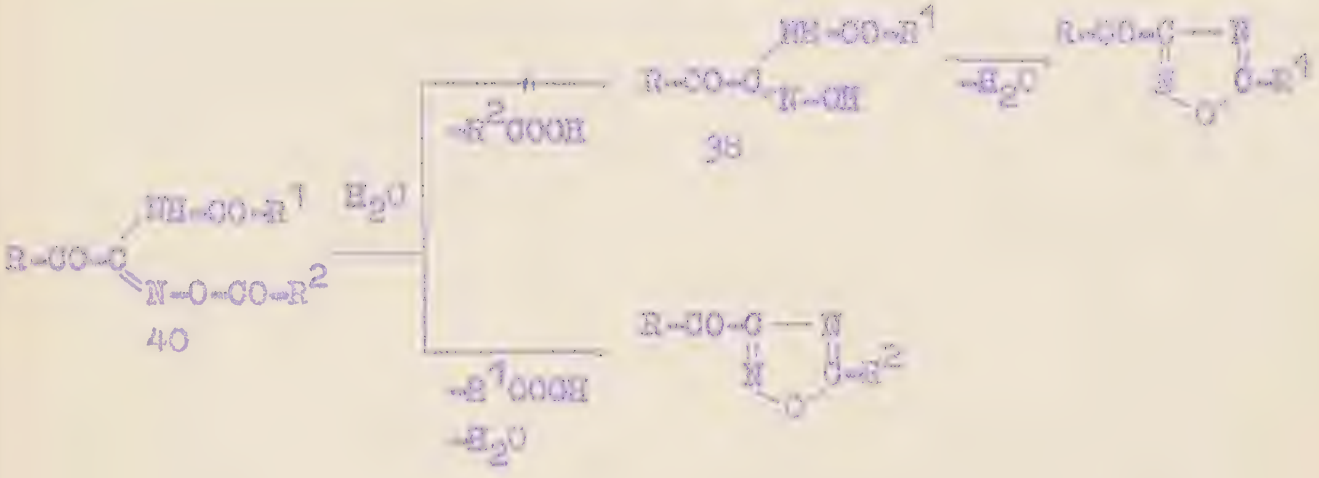
Formamidoxime ist als Vorstufen für 3-Benzoyl-1,2,4-oxadiazole darzustellen, werden N-Acyl-O'-benzoyl-benzamidoxime 38 erhalten, die infolge einer Benzoyl-Wanderung ein intermediär gebildetes N-Acyl-O-benzoyl-formamidoxim 39 enthalten.



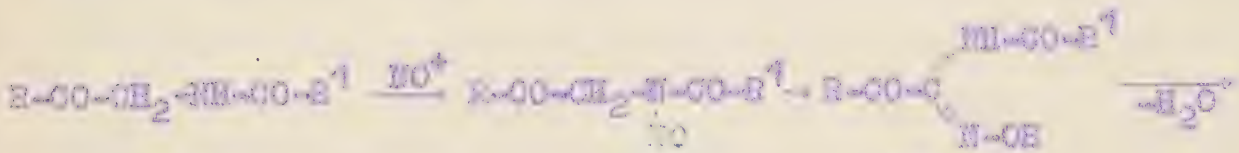
R= $C_6H_5$

38 39

Die Umsetzung von O-Acyl-O-Benzoyl-formamidoxim mit überschüssigem Säurechlorid führt zu N,O-Diacyl-O-benzoyl-formamidoximen 40. Die partielle Hydrolyse dieser Verbindungen, bei der (in Analogie zur leichten Verseifbarkeit der O-Acyl-Gruppen von Amidoximen) die N-Acyl-O-benzoyl-formamidoxime 38 entstehen sollten, führt direkt zu 3-Benzoyl-1,2,4-oxadiazolen. Aus Hydrolyseversuchen an N,O-Diacyl-O-benzoyl-formamidoximen mit unterschiedlichen Acylresten geht hervor, daß die Bildung der 3-Acyl-1,2,4-oxadiazole nicht über die N-Acyl-O-benzoyl-formamidoxime 38 als Zwischenverbindung abläuft. Es erfolgt vielmehr eine Abspaltung des N-Acylrestes, während der O-Acylrest an der Cyclisierung beteiligt ist und so ausschließlich das Oxadiazol wird.

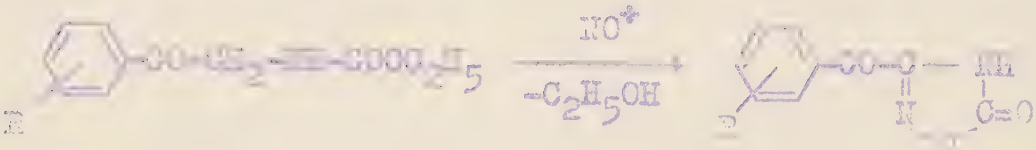


20. Die Darstellung von 3-Acyl-1,2,4-oxadiazolen über die Stufe von N-Acyl-amidoximen gelingt durch Umsetzung der N-Acyl-α-amino-ketone mit unsubstituierter α-Methylengruppe 41 mit Nitrosierungsmitteln. Hierbei entstehen die O,N-Diacyl-formamidoxime vom Typ 38 als instabile Zwischenverbindungen, welche spontan unter Wasserabspaltung zu 3-Acyl-1,2,4-oxadiazolen cyclisieren.



Mit dieser Methode lassen sich beispielsweise 3-Benzoyl-1,2,4-oxadiazole aus N-Acyl-α-amino-acetophenonen, d.h. aus leicht zugänglichen Zwischenprodukten der 1-Phenyl-

2-Amino-äthanol-(1)-Synthese, in einfacher Weise darstellen. Die Nitrosierung von N-Acyl-amino-aceton führt ausnahmslos zu 3-Acetyl-1.2.4-oxadiazolen. Analog bilden sich durch Nitrosierung von N-Äthoxycarbonyl-ω-amino-acetophenonen die 3-Benzoyl-$\Delta^2$-1.2.4-oxadiazolone-(5) 41).

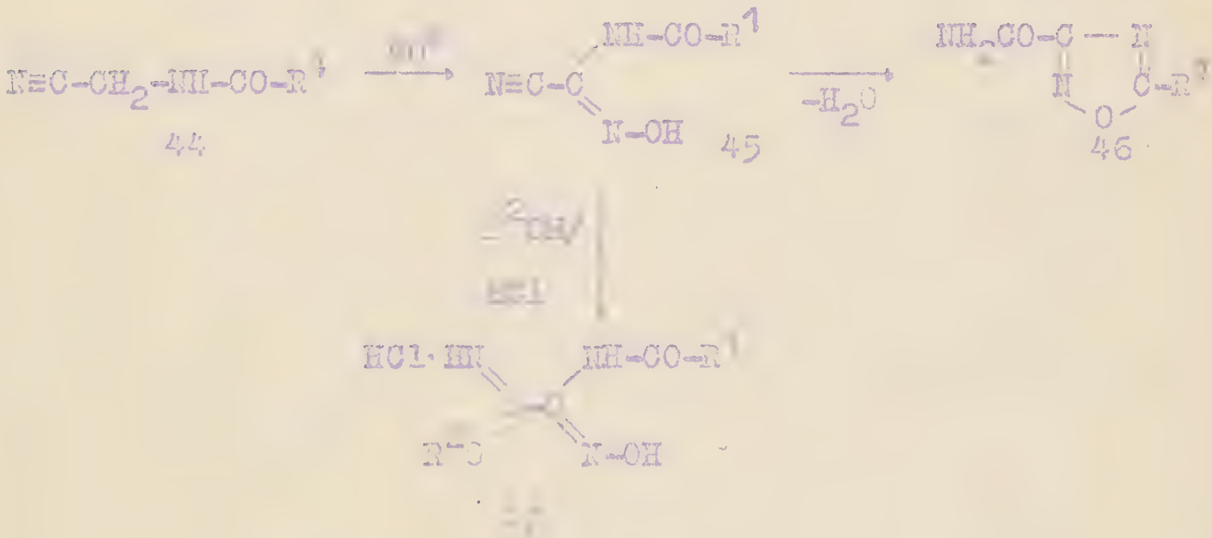


41

Die als Zwischenverbindungen der Synthese von 3-Acyl-1.2.4-oxadiazolen (bzw. -oxadiazolonen) auftretenden C,N-Diacyl-formamidoxime vom Typ 38 entstehen offenbar nicht als Folge einer direkten C-Nitrosierung mit anschließender Tautomerisierung, sondern über N-Nitroso-N-acyl-α-amino-ketone 42, die sich unter den Versuchsbedingungen zu den α-Hydroximino-N-acyl-α-amino-ketonen (C,N-Diacyl-formamidoximen) 38 umlagern. In Übereinstimmung damit werden aus den N-Alkyl(aryl)-substituierten N-Acyl-α-amino-acetophenonen $C_6H_5$-CO-$CH_2$-N(R)-CO-$R^1$, bei denen keine N-Nitrosierung möglich ist, keine α-Hydroximino-Derivate erhalten. Die N-Acyl-α-amino-ketone R-CO-CH(R)-NH-$R^1$ reagieren hingegen zu N-Nitroso-Verbindungen. Voraussetzung für die spontane Isomerisierung der N-Nitroso-Verbindungen 42 zu N-Acyl-amidoximen 38 ist offenbar das Vorhandensein einer aktiven Methylengruppe sowie die Möglichkeit der weiteren Stabilisierung der N-Acyl-amidoxime durch Übergang in das energieärmere quasiaromatische

1.2.4-Oxadiazolsystem

21. Die anhand der Darstellung von [illegible]-1,2,4-oxadiazolen aus N-Acyl-α-amino-ketonen gefundene Umwandlung von N-Acylamino-derivaten mit aktivierter $CH_2$-Gruppe in 1,2,4-Oxadiazole durch Nitrosierung trägt allgemeinen Charakter. So [illegible] die N-Acyl-amino-[illegible]nitrile 44, [illegible] durch die benachbarte Nitrilgruppe aktiviert sind, mit Alkylnitriten in Gegenwart von Chlorwasserstoff zu [illegible]-N-acyl-amino-[illegible]-nitrilen 45 umgesetzt, die unter den [illegible] unter [illegible] und [illegible] der Nitrilgruppierung in die 1,2,4-Oxadiazol-3-carbonsäureamide 46 übergehen.



Die Methode ermöglicht eine einfache Darstellung der bisher schwer zugänglichen 1.2.4-Oxadiazol-3-carbonsäureamide auf der Basis der aus billigen Rohstoffen, wie Ammoniumchlorid, Kaliumcyanid und Formaldehyd erhältlichen Amino-acetonitrile. Für das Arbeiten im technischen Maßstab ist von Bedeutung, daß anstelle der relativ teuren Alkylnitrite als Nitrosierungsmittel auch die billigeren Nitrosen Gase eingesetzt werden können.

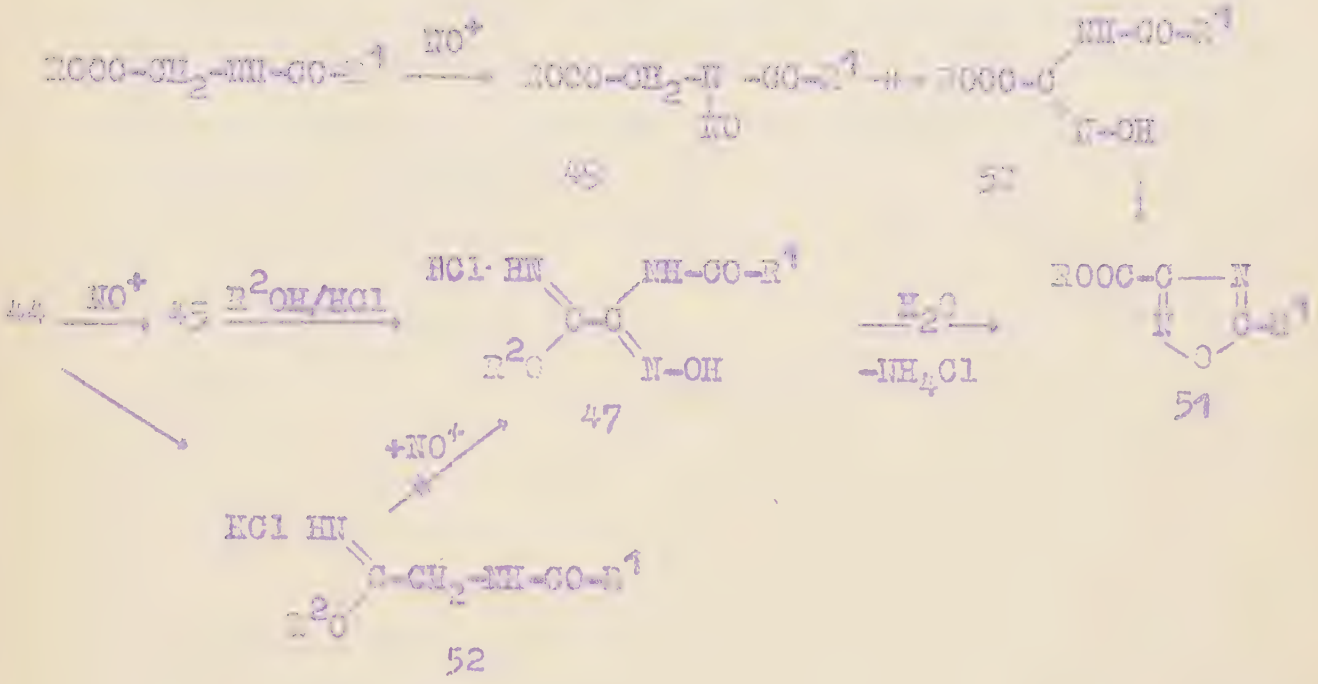
22. Die als Zwischenverbindung der Umsetzung von N-Acylamino-aceto nitrilen zu 1.2.4-Oxadiazol-3-carbonsäureamiden auftretenden Oxal-N-acyl-amidoxim-nitrile 45 sind, wie die meisten N-Acyl-amidoxime, außerordentlich instabil und nicht isolierbar. Das Abfangen eines Folgeproduktes weist jedoch auf ihre Entstehung hin. So läßt sich durch Reaktion von N-Benzoylamino-acetonitril mit n-Propylnitrit/HCl in Eisessig/Äther oder Dioxan neben dem 5-Phenyl-1.2.4-oxadiazol-3-carbonsäureamid 46 ($R = C_6H_5$) das Oxal-imido-n-propylester-N-benzoyl-amidoxim-hydrochlorid 47 ($R^1 = C_6H_5$, $R^2 = n\text{-}C_3H_7$) isolieren, das durch Reaktion des Oxal-N-benzoyl-amidoximnitrils 45 ($R^1 = C_6H_5$) mit dem bei der Nitrosierung gebildeten n-Propanol entsteht.

23. 5-Cyano-1.2.4-oxadiazole 48 werden durch Dehydratisierung von 1.2.4-Oxadiazol-3-carbonsäureamiden mittels Phosphoroxychlorid synthetisiert. Die Cyan-oxadiazole lassen sich durch Behandlung mit wäßriger Salzsäure wieder in die 1.2.4-

[illegible]-oxadiazol-3-carbonsäure-ester [illegible]

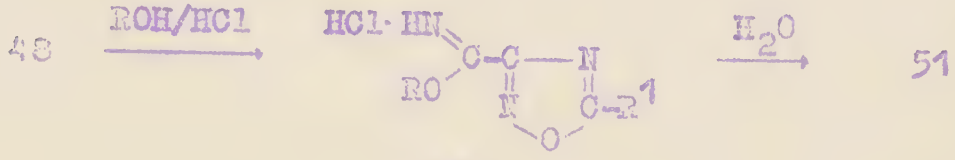
46 48

24. Das Syntheseprinzip: Nitrosierung von N-Acyl-α-amino-Derivaten zu N-Acyl-aminoximen. Eingeschränkt zu 1,2,4-Oxadiazolen, läßt sich nach einer direkten Darstellung von 1,2,4-Oxadiazol-3-carbonsäure-estern aus N-Acyl-glycinestern nicht anwenden, da die durch Nitrosierung von N-Acyl-glycinestern erhältlichen N-Nitroso-N-acyl-glycinester 49 keine Tendenz zum spontanen Übergang in die entsprechenden N-Acyl-aminoxime 50 zeigen und eine cyclisierende Umsetzung der N-Nitroso-Verbindungen zu den Hydroxamino-Derivaten 50 wegen der erfolgenden Diazoessigesterabspaltung nicht durchführbar ist. Die bei der Darstellung des 3-Phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-carbonsäure-amids durch Nitrosierung des N-Benzoyl-amino-acetonitrils als Nebenreaktion auftretende Bildung des Oxal-bis-(α-acylamino-N-benzoyl-amidin)-hydrochlorids 47 läßt sich nach Variation der Reaktionsbedingungen zur Grundlage einer allgemein anwendbaren Synthesemethode für 1,2,4-Oxadiazol-3-carbonsäure-ester 51 nachher erfolgt die Nitrosierung von N-Acyl-amino-acetonitrilen mit Alkylnitrit/Salzsäuregas in niederen



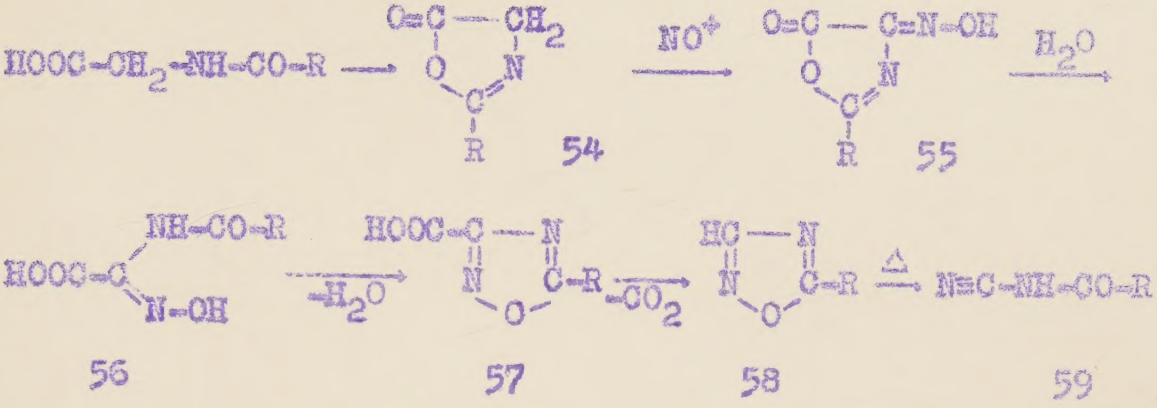
aliphatischen Alkoholen, so wird die in Einemie erfolgende Substohung der 1.2.4-Oxadiazol-3-carbonsäureamide nahezu vollständig unterbunden, da die zunächst auftretenden N-Acyl-amidoxime 45 bevorzugt mit Alkoholen zu den Imidoester-hydrochloriden 47 reagieren. Durch Wasser tritt Hydrolyse der Imidoestergruppierung und Cyclisierung ein, wobei die 1.2.4-Oxadiazol-3-carbonsäureester 54 gebildet werden. Die N-Acyl-glycin-imidoester-hydrochloride 52 reagieren unter analogen Bedingungen nicht. Das ist ein Hinweis dafür, daß Verbindungen dieses Typs nicht als Zwischenverbindungen bei der Umsetzung der N-Acyl-amino-acetonitrile zu Oxadiazol-carbonsäureestern auftreten und daß die Nitrosierung der Bildung der Imidoester-Gruppierung vorausgeht.

25. 1.2.4-Oxadiazol-3-carbonsäureester werden auch durch Umsetzung von 3-Cyan-1.2.4-oxadiazolen mit Alkohol in Gegenwart von Chlorwasserstoff und anschließende Hydrolyse der entstandenen 1.2.4-Oxadiazol-3-carbonimidoester-hydrochloride 53 erhalten.




53

26. Zur Darstellung der 5-Phenyl-1.2.4-oxadiazol-3-carbonsäure wird N-Benzoyl-glycin (Hippursäure) zum Azlacton (2-Phenyl-$\Delta^2$-oxazolinon-(5)) 54 cyclisiert, dessen $CH_2$-Gruppe im Vergleich zu der der Hippursäure für elektrophile Substitutionen stärker aktiviert ist. Durch Nitrosierung des Azlactons und hydrolytische Spaltung des vermutlich entstandenen Hydroximino-azlactons 55 bildet sich über die Stufe der Oxalsäure-N-benzoyl-monoamidoxim (α-Hydroximino-N-benzoyl-glycins) 56 in Analogie zur Entstehung von Oxadiazolen aus N-Acyl-amidoximen die 5-Phenyl-1.2.4-oxadiazol-3-carbonsäure 57. Hauptprodukt der Umsetzung ist das N-Benzoyl-cyanamid 59, das durch Decarboxylierung der wenig stabilen Oxadiazol-3-carbonsäure und nachfolgende Isomerisierung des 5-Phenyl-1.2.4-oxadiazols 58 gebildet wird.



54 55



56 57 58 59

R= $C_6H_5$